



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

## **APLASIES MÉDULLAIRES**

**Protocole national de diagnostic et de soins  
pour une maladie rare**

Février 2009

Ce guide médecin est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
Service communication

2, avenue du Stade-de-France – F 93218 Saint-Denis-la-Plaine Cedex  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

## Sommaire

<b>Abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Synthèse.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Évaluation initiale .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'aplasie médullaire .....</b>	<b>19</b>
<b>4. Suivi d'un patient atteint d'aplasie médullaire .....</b>	<b>33</b>
<b>Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce guide.....</b>	<b>35</b>
<b>Annexe 2. Conduite à tenir dans les situations urgentes .....</b>	<b>36</b>
<b>Annexe 3. Références .....</b>	<b>38</b>

## Abréviations

AF	Anémie de Fanconi
ALD	Affection de longue durée
AM	Aplasie médullaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
BOM	Biopsie ostéomédullaire
CSH	Cellules-souches hématopoïétiques
CMV	Cytomégalovirus
CPA	Concentrés de plaquettes d'aphérèse
EBV	Epstein Barr Virus
EPO	Érythropoïétine
G-CSF	Facteurs de croissance de la granulopoïèse
GVHD	<i>Graft versus host disease</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
Hb	Hémoglobine
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
MMF	Mycophénolate Mofetil
PN	polynucléaires neutrophiles
PSL	Produits sanguins labiles
SMD	Syndromes myélodysplasiques
TCA	Temps de céphaline activée
TP	Taux de prothrombine
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

## Synthèse

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

1. L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale.
2. L'arrêt de production des cellules-souches hématopoïétiques (CSH) est responsable d'une défaillance globale de l'hématopoïèse et d'une pancytopénie.
3. Il peut s'agir d'une cause intrinsèque génétique dans les AM constitutionnelles ou d'une cause extrinsèque ou environnementale dans les AM acquises. L'AM est dite idiopathique quand la cause n'est pas connue.
4. L'AM est une maladie rare dont l'incidence est de 2 cas par million d'habitants par an en Europe et aux États-Unis. Sa prévalence est de 1 personne sur 250 000 habitants.
5. Les symptômes et la sévérité de l'AM diffèrent d'un malade à l'autre. Les formes modérées d'AM ne nécessitent qu'une simple surveillance.
6. La mortalité globale, bien qu'en nette diminution, reste importante surtout pendant les premiers mois de la maladie. Le décès survient généralement suite à une hémorragie importante ou à une infection grave. Il existe un risque de survenue de myélodysplasie ou de leucémie aiguë.
7. Le programme thérapeutique d'un patient atteint d'AM débute dès la première transfusion, en coordination avec le Centre de transfusion sanguine et les spécialistes informés du diagnostic.
8. Dans les AM acquises sévères, l'association sérum antilymphocytaire (SAL) et ciclosporine est le traitement de choix en l'absence de donneur HLA-identique dans la fratrie. Ce traitement permet d'améliorer la survie (80 % de survie à 5 ans). Cependant, il n'est efficace que chez 50 à 60 % des malades, qui sont stabilisés ou variablement améliorés. Son principal inconvénient est la lenteur de ses effets (3 mois en moyenne).
9. La greffe de cellules-souches hématopoïétiques (CSH) permet d'obtenir une guérison dans 70 à 80 % des cas d'AM acquises sévères. La réaction du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease* (GvHD)), potentiellement mortelle, constitue la principale complication.
10. La greffe de CSH est le seul traitement des formes constitutionnelles.

# 1. Introduction

## 1.1. Objectifs

L'objectif de ce protocole national de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'aplasie médullaire (AM) en ALD au titre de l'ALD 2.

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer, pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins<sup>1</sup> conjointement avec le médecin-conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les 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. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'AM, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

## 1.2. Épidémiologie

L'AM est une maladie rare dont l'incidence est de moins de dix cas par million et par an, ce qui représente vingt fois moins que le myélome multiple et dix fois moins que les leucémies aiguës. Deux points méritent d'être signalés :

- bien que les études plus anciennes aient peut-être surestimé le nombre des cas, il semble que la fréquence de la maladie ait diminué depuis trente ans ;
- la maladie est plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique. L'incidence est de l'ordre de 2 cas par million d'habitants par an actuellement en Europe. Elle atteint 6 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 autre au-delà de 50 ans. Un excès de cas masculins a été observé en France en 1984-1985, dans la tranche 15-29 ans, correspondant à des cas sévères. Ce pic ne s'est pas reproduit les deux années suivantes. De la même façon, les pics d'incidence décrits chez les

---

<sup>1</sup> À titre dérogatoire, notamment lorsque le diagnostic est fait à l'hôpital ou dans un contexte d'urgence, un autre médecin peut établir ce protocole de soins. La prise en charge à 100 % pourra alors être ouverte pour une durée de 6 mois, éventuellement renouvelable.

jeunes gens ou adolescents aux USA semblent peu reproductifs d'un lieu et d'une année à l'autre, ce qui suggère des facteurs épidémiques. En revanche, le pic d'incidence est constant chez les moins de 25 ans en Asie, et atteint 4 fois le taux observé en Europe et en Israël dans la même tranche d'âge. La proportion de cas sévères est généralement plus élevée chez les sujets jeunes. Dans les 2 sexes, quel que soit le continent, les taux d'incidence augmentent au-delà de 60 ans.

L'AM s'observe plus souvent dans les classes socio-économiques défavorisées : dans une enquête cas/contrôles menée à Bangkok et dans 2 régions rurales de Thaïlande, le risque de survenue d'AM est corrélé avec un nombre faible d'années d'études et inversement corrélé avec les revenus mensuels. Aucun excès d'AM n'a été observé en France dans les zones rurales à l'inverse de ce qui avait été suspecté 10 ans plus tôt. En revanche le nombre de cas détecté dans les petites villes (moins de 2 000 habitants) est significativement augmenté. Enfin, en France, 2/3 des cas correspondent à des cas sévères. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est significativement plus court chez les sujets jeunes et dans les formes sévères. Ces données suggèrent que l'aplasie aiguë sévère du sujet jeune, prédominant chez l'homme, et l'hypoplasie chronique du sujet de plus de 50 ans, touchant davantage les femmes, sont 2 maladies différentes.

### 1.3. Physiopathologie

Les différentes hypothèses physiopathogéniques des AM, autrefois opposées, tendent, aujourd'hui, à se réunir autour d'un concept général de mécanismes pouvant conduire à une insuffisance médullaire.

Classiquement, 3 mécanismes sont envisagés dans la genèse de cette insuffisance médullaire :

- un déficit intrinsèque de la cellule-souche hématopoïétique :  
Il constitue la cause principale, voire exclusive, des AM constitutionnelles, et une part significative des aplasies acquises ;
- un déficit du micro-environnement médullaire :  
Son rôle est vraisemblablement minime dans les AM acquises et constitutionnelles ;
- un déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire :  
Il constitue le mécanisme prépondérant dans les AM acquises et n'a pas de rôle démontré dans les aplasies constitutionnelles.

Concernant les AM acquises, il est improbable que l'on puisse démontrer qu'un seul des mécanismes envisagés puisse être tenu comme seul responsable de l'insuffisance médullaire des AM, à l'exception éventuelle de l'AM induite par des toxiques agissant directement sur la cellule-souche telles les irradiations ionisantes ou le benzène.

Sous le vocable d'AM est réuni un ensemble de maladies aux mécanismes physiopathologiques intriqués.

L'efficacité du traitement immunosuppresseur permet une amélioration de la formule sanguine et du myélogramme, mais ces patients gardent une hématopoïèse foncièrement anormale et diminuée. De plus, l'atteinte primitive persiste et peut constituer la première étape vers la transformation cellulaire (initiation) qui conduira chez certains patients au développement d'un syndrome myélodysplasique. Au contraire le système immunitaire peut être le *primum movens* dans d'autre cas. L'hypothèse émise est alors que le système immunitaire reconnaît un épitope d'origine médicamenteuse ou virale présent sur la cellule-souche qui devient donc la cible du système immunitaire (et conduit à une déplétion du *pool* des cellules-souches). Dans ce cas, après traitement immunosuppresseur, l'hématopoïèse résiduelle est ici aussi fortement altérée et sujette à transformation.

## 1.4. Méthode de travail

Le groupe de travail a consulté les principales recommandations internationales de prise en charge de l'AM, ainsi que les méta-analyses, essais cliniques et études de cohortes publiées depuis 1990, en langue anglaise et indexées dans la base de données Medline avec le descripteur « *aplastic anemia* ». Le niveau de preuve des études et le grade des recommandations ont été évalués selon le guide méthodologique de l'ANAES : analyse de la littérature et gradation des recommandations (janvier 2000).

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

## 2. Évaluation initiale

### 2.1. Objectifs principaux

- Affirmer le diagnostic d'AM.
- Évaluer son degré de sévérité.
- Rechercher la cause de cette aplasie.

### 2.2. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant une AM implique :

- systématiquement :
  - le médecin traitant,
  - l'hématologiste adulte ou pédiatrique,
  - le pédiatre chez l'enfant ;
- en fonction du tableau clinique, tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire :
  - radiologue (aide au diagnostic de complications),
  - microbiologiste (aide au diagnostic de complications),
  - immunologiste (évaluation initiale – suivi),
  - médecin responsable de la délivrance des produits sanguins labiles (traitement, suivi),
  - chirurgien-dentiste (soins dentaires),
  - stomatologue (suivi stomatologique),
  - gynécologue (suivi),
  - médecin du travail (enquête professionnelle) ;
- l'infirmier (gestion des actes de soins et de suivi définis suivant l'état du patient) ;
- le psychologue si nécessaire (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation).

### 2.3. Affirmer le diagnostic

#### ► Circonstances de découverte

- découverte fortuite sur un hémogramme prescrit dans un autre contexte médical ;
- découverte sur un hémogramme prescrit en raison de signes cliniques évoquant une cytopénie : syndrome anémique, syndrome infectieux (lié à la neutropénie), syndrome hémorragique (lié à la thrombopénie).

## ► Examen clinique

L'interrogatoire et l'examen physique recherchent des signes en faveur d'un syndrome d'insuffisance médullaire globale ou dissociée :

- syndrome anémique ;
- syndrome infectieux (toute fièvre même isolée doit retenir l'attention) ;
- syndrome hémorragique.

Il est nécessaire de rechercher systématiquement des signes de gravité (Annexe 2) :

- purpura extensif ou muqueux (bulles buccales), s'il s'accompagne de saignements viscéraux ;
- hémorragies au fond d'œil.

L'examen clinique ne révèle ni adénopathies, ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

## ► Examens complémentaires

L'évaluation initiale comporte :

- un hémogramme

L'AM comporte par définition une atteinte des 3 lignées sanguines. Une atteinte dissociée est cependant possible au début.

L'hémogramme montre une pancytopenie définie par l'association :

- d'une anémie arégénérative, normochrome, macrocytaire ou normocytaire associée à un taux bas de réticulocytes témoignant de la nature centrale de l'anémie,
- d'une neutropénie : polynucléaires neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/L$  ( $< 1\,500/mm^3$ ),
- d'une thrombopénie : plaquettes  $< 150 \times 10^9/L$  ( $< 150\,000/mm^3$ ) ;
- le frottis sanguin montre l'absence de cellules anormales ;
- la détermination du groupe sanguin avec phénotype érythrocytaire complet en vue d'une éventuelle transfusion ;
- la recherche d'agglutinines irrégulières ;
- un myélogramme :  
Le plus souvent, le frottis de moelle est pauvre ou désertique. La plupart des cellules observées sont des lymphocytes ou des plasmocytes. Il n'y a ni blastes, ni anomalies morphologiques des cellules médullaires, ni cellules extrahématopoïétiques.  
Une moelle pauvre au myélogramme ne permet pas de poser avec certitude le diagnostic ;
- un caryotype médullaire, toujours nécessaire (diagnostic différentiel : syndrome myélodysplasique) ;

- un caryotype lymphocytaire (sang) avec test de cassures chromosomiques à la recherche d'une maladie de Fanconi, associé à une mesure du taux d'alpha fœtoprotéine et d'hémoglobine fœtale.  
Indispensable devant toute AM de l'enfant, parfois nécessaire chez l'adulte jeune, ce d'autant que l'on note un syndrome dysmorphique, des taches cutanées « café au lait », ou si l'anamnèse des antécédents familiaux est évocatrice.
- une biopsie ostéoméduleaire  
C'est l'examen diagnostique de certitude de l'AM.  
La moelle est hypoplasique, sans infiltration tumorale et sans myélofibrose ;
- un bilan infectieux orienté selon le contexte ;
- un phénotypage par cytométrie en flux à la recherche d'un clone HPN ;
- un bilan immunologique : étude des sous populations lymphocytaires et dosage des immunoglobulines ;
- des sérologies virales :
  - recherche d'infection virale : sérologies virales Parvovirus B19 et EBV,
  - sécurité transfusionnelle : sérologies virales Hépatites A, B et C, VIH, et CMV ;
- une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA), et de la concentration en fibrinogène ;
- une exploration des anomalies du bilan hépatique : dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT), et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine libre et conjuguée, des phosphatases alcalines ;
- chaque fois qu'une greffe est envisageable : une réalisation en urgence d'un groupage HLA du patient et de la fratrie ;
- le suivi du traitement par ciclosporine  
Hémogramme :
  - exploration des anomalies du bilan hépatique (ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale),
  - exploration des anomalies du bilan rénal : ionogramme sanguin, urée, créatininémie et calcul de la clairance de la créatinine,
  - Exploration d'une anomalie du bilan lipidique (CT, HDL-C, TG, calcul de la concentration plasmatique de LDL-C).

Les examens complémentaires nécessaires au diagnostic des AM constitutionnelles (maladie de Fanconi et maladies plus rares), sont très variables selon la cause, et peuvent comporter des examens biologiques et génétiques très spécialisés ainsi que des explorations radiologiques.

## ► Évaluer le degré de sévérité

Une pancytopenie peut mettre en jeu le pronostic vital. Le degré d'urgence diagnostique et thérapeutique est d'autant plus grand que la pancytopenie est plus sévère. Les éléments de sévérité d'une pancytopenie sont :

- Cliniques

Existence de manifestations cliniques de mauvaise tolérance de l'anémie, de manifestations infectieuses ou l'existence de signes de gravité de la thrombopénie (purpura cutané extensif, bulles hémorragiques buccales, hémorragies rétinienne).

- Biologiques

- Aplasia sévère (Index de Camitta) :

- richesse médullaire < 25 % ou comprise entre 25 et 50 % avec moins de 30 % de cellules hématopoïétiques résiduelles,
- présence de 2 ou 3 des critères suivants :
  - une thrombopénie <  $20 \times 10^9/L$ ,
  - une neutropénie <  $0,5 \times 10^9/L$ ,
  - une réticulocytopenie <  $20 \times 10^9/L$  ;

- Aplasia très sévère (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) :

- critères identiques à ceux de l'aplasie sévère mais avec une neutropénie <  $0,2 \times 10^9/L$ .

- L'existence de facteurs aggravants (terrain sous-jacent, âge, déficit immunitaire associé).

**Tout élément de sévérité nécessite une prise en charge en urgence (Annexe 2) en service d'hématologie ou de pédiatrie.**

## ► Rechercher la cause de l'aplasie

L'interrogatoire permet parfois une première orientation étiologique par la recherche ou la précision :

- du mode d'apparition aigu du syndrome ou caractère chronique des symptômes d'insuffisance médullaire ;
- de la profession, du terrain, des expositions toxiques professionnelles ou accidentelles ;
- des antécédents hématologiques ;
- des antécédents néoplasiques ;
- de prises médicamenteuses anciennes ou récentes ;
- d'antécédents hépatiques et infectieux ;
- de l'examen clinique : phénotype associé à une forme constitutionnelle.

**Toute AM globale ou dissociée doit faire rechercher une AM constitutionnelle, d'autant plus que le sujet est jeune.**

## ► Les aplasies médullaires globales

### ● Les AM acquises

- ▶ Le déficit peut être lié à :
  - des agents toxiques :
    - médicamenteux : tout médicament est *a priori* suspect,
    - ou environnementaux ou professionnels ;
  - des infections virales (parvovirus B19...) ;
  - une grossesse.
- ▶ L'AM peut être révélatrice d'une maladie de Marchifava-Micheli ou hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) (forme aplasique)  
L'HPN est une maladie rare acquise, clonale de la cellule-souche hématopoïétique qui associe une anémie hémolytique chronique, et des épisodes d'hémoglobinurie, en particulier nocturnes. Cette maladie peut aussi prendre la forme d'une pancytopenie avec hypoplasie ou AM.  
L'évolution peut être marquée par des complications thrombotiques sévères veineuses et artérielles (en particulier syndrome de Budd-Chiari) et des crises douloureuses. La cytométrie en flux permet le diagnostic.
- ▶ Les aplasies idiopathiques sont les plus fréquentes (60 % des cas)  
Le diagnostic est retenu après avoir éliminé toutes les causes connues d'AM. Elles sont vraisemblablement de nature auto-immune. Ces aplasies chroniques peuvent évoluer secondairement vers une myélodysplasie et une leucémie aiguë myéloïde.

### ● Les aplasies médullaires congénitales

- ▶ La maladie, ou anémie de Fanconi (AF).

C'est une maladie rare (incidence estimée à 1/350 000 naissances) mais elle est la plus fréquente des maladies constitutionnelles retentissant sur l'hématopoïèse. La transmission est autosomale récessive. L'expression clinique de l'AF est hétérogène et reflète l'hétérogénéité génétique de la maladie. Le tableau classique associe une petite taille, un syndrome malformatif (dysmorphie faciale avec visage triangulaire et hypotrophie céphalique, absence ou anomalies des pouces, pigmentation cutanée et taches « café au lait », retard staturo-pondéral, anomalies des voies urinaires (rein en fer à cheval), malformations cardiaques, et malformations osseuses), et une pancytopenie d'apparition secondaire s'aggravant avec l'âge. Le syndrome malformatif est variable (tableau 1) et est loin d'être constant ; son absence n'élimine pas le diagnostic.

Le diagnostic est souvent facile cliniquement au stade des atteintes hématologiques. Leur association à une triade comprenant la petite taille, la dysmorphie faciale, et les anomalies cutanées est très évocatrice.

Chez ces enfants, une élévation de l'alpha-fœto protéine a été identifiée comme un marqueur biologique potentiellement utile au sein des différents types d'AM.

Sur le plan diagnostique, le test formel est l'augmentation du nombre de cassures chromosomiques induite par les agents alkylants. Les cellules AF ont une hypersensibilité aux alkylants tels que le diépoxybutane (DEB), la Caryolysine ou la mitomycine C (MMC). Le test doit être réalisé dans un laboratoire de référence. Le caryotype est fait sur lymphocytes sanguins. En revanche, ce test ne détecte pas les sujets hétérozygotes. Les gènes impliqués sont identifiés par biologie moléculaire.

L'étude du cycle cellulaire, également faite sur le sang, par cytométrie en flux, a aussi une bonne valeur diagnostique

Le diagnostic prénatal est possible par caryotype sur prélèvement de sang fœtal, de liquide amniotique ou de villosités choriales, montrant l'augmentation du nombre de cassures chromosomiques induites par les alkylants. L'identification de certains des gènes en cause permet d'envisager un diagnostic prénatal dès la 14<sup>e</sup> semaine de gestation par étude moléculaire.

L'évolution vers l'AM sévère est très fréquente mais non constante. Il existe un risque d'évolution en syndrome myélodysplasique puis en leucémie aiguë, et de tumeurs cancéreuses solides (ORL et hépatiques).

Tableau 1. Manifestations extrahématologiques de l'anémie de Fanconi

Retard staturopondéral	Pratiquement constant.
Peau	Hyperpigmentation. Taches café-au-lait. Zones localisées d'hypopigmentation
Tête et cou	Dysmorphie faciale. Microcéphalie, hydrocéphalie, cou court.
Membres supérieurs	Pouces : absents, hypoplasiques, surnuméraires, bifides, rudimentaires, courts, bas ou mal implantés Radius : absents ou hypoplasiques, poulx radiaux absents ou faibles. Cubitus : dysplasiques.
Rachis et côtes	Spina bifida, scoliose, côtes anormales, sinus sacro-coccygien, aplasie du coccyx, vertèbres anormales ou surnuméraires.
Appareil génital	Garçons : hypogonadisme, cryptorchidie, hypospadias, testicules absents ou atrophiés, azoospermie, phimosis, anomalies de l'urètre, micropénis, retard pubertaire. Filles : hypogonadisme, utérus bicorne, aplasie de l'utérus ou du vagin, atrésie du col, de l'utérus ou du vagin, ovaires hypoplasiques, cycles irréguliers.
Reins	Rein(s) ectopique(s) ou pelviens, anormaux, en fer à cheval, hypoplasiques ou dysplasiques, hydronéphrose, duplication des voies excrétrices, duplication rénale, malposition rénale (rotation), reflux, reins hyperplasiques, reins non fonctionnels, artère rénale anormale.
Yeux	Microphthalmie. Hypotélorisme, strabisme, épicanthus, hypertélorisme, ptôsis, yeux obliques, cataracte, astigmatisme, cécité, épiphora, nystagmus, proptosis, iris de petite taille.
Oreilles	Surdité (de transmission le plus souvent), oreilles de forme anormale, hypoplasiques ou malformées, basses implantées, de grande taille, anomalies de l'oreille moyenne, absence de tympan, atrésie du conduit auditif externe.
Tube digestif	Palais ogival, atrésies de l'œsophage, du duodénum, du jéjunum, imperforation anale, fistule œsotrachéale, diverticule de Meckel, hernie ombilicale, hypoplasie de la luette, anomalies des voies biliaires, mégacolon, diastasis des grands droits, syndrome de Budd-Chiari, pancréas annulaire, strictures du colon.
Cœur et poumons	Persistance du canal artériel, communication interventriculaire, sténose de l'artère pulmonaire, sténose aortique, coarctation de l'aorte, lobe pulmonaire absent, malformations vasculaires, athérome aortique, communication interauriculaire, tétralogie de Fallot, hypoplasie de l'aorte, retour veineux pulmonaire anormal, cardiomyopathie, prolapsus de la valve mitrale, situs <i>inversus</i> .
Système nerveux	Retard intellectuel, hyperréflexie, paralysie faciale, malformations artérielles, sténose de l'artère carotide interne, glande pituitaire absente ou hypoplasique (ou section de la tige pituitaire).

▸ Autres variétés d'AM constitutionnelles

Elles sont exceptionnelles.

— Dyskératose congénitale.

La dyskératose congénitale, ou syndrome de Zinsser-Cole-Egmann est évoquée devant une triade diagnostique associant une pigmentation réticulée de la peau, des leucoplasies muqueuses et une dystrophie unguéale. Il s'agit d'une affection multisystémique associée au développement d'une insuffisance médullaire, d'un déficit immunitaire, et d'un risque augmenté de néoplasies. L'évolution vers l'insuffisance médullaire concernerait près de 90 % des patients. Trois modes de transmission sont rapportés. Dans la majorité des familles étudiées, la transmission est liée à l'X (Xq28). L'analyse d'autres familles permet en revanche de conclure à un mode de transmission autosomique récessif ou autosomique dominant.

— Autres aplasies médullaires constitutionnelles.

En dehors de l'AF et de la dyskératose congénitale, le caractère constitutionnel d'une AM est évident chez un certain nombre d'enfants. Ce groupe apparaît néanmoins très hétérogène. Certaines de ces aplasies surviennent au cours de syndromes bien isolés sur le plan clinique et comportant un risque notable d'évolution vers une AM (Tableau 2).

ALD 2 – PNDS « Aplasies Médullaires »

Tableau 2. Autres aplasies médullaires constitutionnelles

Syndrome	Type de transmission	Phénotype clinique	Atteinte hématologique
Dubowitz	Autosomique récessif	Retard staturo-pondéral Microcéphalie avec retard mental modéré ou absent Eczéma Dysmorphie faciale avec hypertélorisme et blépharophimosis	AM chez 10 % des patients risque d'évolution leucémique
Sekel	Autosomique récessif	« Nanisme à tête d'oiseau » Retard staturo-pondéral Microcéphalie avec retard mental net Dysmorphie faciale	AM chez 25 % des patients risque d'évolution leucémique
WT	Autosomique dominant	Proche du tableau d'AF.	« Risque élevé » Risque d'évolution leucémique
IVIC	Autosomique dominant	Proche du tableau d'AF : Hypoplasie radiale, absence de pouce, imperforation anale, surdité, strabisme	Thrombopénie isolée

## 2.4. Diagnostic différentiel

Il est dominé par les formes hypoplasiques des syndromes myélodysplasiques.

Le diagnostic d'AM acquise est un diagnostic d'élimination, qui ne correspond qu'à 10 % des pancytopenies ou bicytopenies rencontrées. La simple aspiration médullaire doit être interprétée avec prudence et la notion de « cellularité » médullaire considérée comme ambiguë. Il peut subsister, surtout au début de l'évolution et dans les formes subaiguës, des îlots d'hématopoïèse intacts au voisinage de territoires graisseux. Il faut aussi tenir compte de l'âge du patient pour apprécier la richesse médullaire à différents points de ponction. Une aspiration difficile conduisant à diluer le liquide médullaire peut constituer un autre piège. Dans ce cas le frottis est artificiellement enrichi en polynucléaires et appauvri en mégacaryocytes. Pour toutes ces raisons, l'étude médullaire doit comporter systématiquement au minimum une aspiration et une biopsie de bonne qualité.

Myélodysplasies (MDS) à moelle hypoplasique et AM constituent historiquement et par définition 2 entités nosologiques différentes, mais la limite entre les 2 est mouvante, certains auteurs établissant un continuum entre les aplasies, les MDS à moelle pauvre, les MDS à moelle normale ou riche, et les leucémies. Par ailleurs il existe des formes de passage de l'une à l'autre, au cours de l'évolution chez un même patient. Il existe des critères cytologiques de MDS à l'examen du sang et de la moelle, mais ceux-ci n'ont pas une spécificité parfaite et un retard de maturation, notamment au niveau de la lignée érythroblastique, peut se voir dans l'AM. La présence d'anomalies clonales en cytogénétique est un argument pour une myélodysplasie.

## **3. Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'aplasie médullaire**

### **3.1. Objectifs principaux**

Le traitement médical actuel a pour principaux objectifs :

- d'améliorer la survie des patients et de réduire les complications liées à l'AM (anémie, complications infectieuses et hémorragiques) ;
- d'atténuer le plus longtemps possible les conséquences des symptômes sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient et des accompagnants proches ;
- d'améliorer la qualité de vie ;
- de limiter au maximum les effets indésirables du traitement.

### **3.2. Professionnels impliqués**

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'aplasie médullaire sont :

- à titre systématique :
  - le médecin traitant et/ou le pédiatre (traitement et suivi),
  - l'hématologiste (adulte et pédiatrique) (traitement et suivi) ;
- si nécessaire, en fonction des complications, des médecins spécialistes autres que l'hématologiste : radiologues, microbiologistes, médecins responsables de la délivrance des produits sanguins labiles (PSL), stomatologues, chirurgiens dentistes, gynécologues ;
- si nécessaire, le recours à des professionnels paramédicaux :
  - infirmier,
  - psychologue (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation) ;
- si nécessaire, le recours à d'autres professionnels :
  - auxiliaires de vie,
  - aide ménagère,
  - assistante sociale.

### 3.3. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales.

L'éducation thérapeutique commence dès l'annonce du diagnostic et constitue l'une des dimensions de l'activité de divers professionnels de la santé. Elle doit veiller à ce que le patient avec une AM et son entourage aient une bonne compréhension de la maladie. Cette éducation doit sensibiliser le patient, sa famille et ses aidants à l'existence d'associations de patients et à l'intérêt de les contacter. Elle s'assortit d'une information pouvant en particulier porter sur les points suivants :

- les médicaments prescrits sur une longue durée doivent être pris régulièrement et être accompagnés d'un suivi médical contraignant ;
- après une greffe de moelle osseuse, pendant plusieurs mois, le patient doit éviter les endroits très fréquentés, tels que les transports en commun, les centres commerciaux, les cinémas... Une hygiène rigoureuse est nécessaire pour limiter le risque d'infection et les rapports sexuels doivent être protégés. De plus, le sujet doit rester en contact avec son médecin et l'alerter au moindre signe pouvant laisser supposer une infection (fièvre, douleurs, diarrhée...) ;
- après la greffe, les vaccinations doivent toutes être recommencées dans un délai de 6 à 12 mois. Moyennant ces précautions, la personne greffée peut, en principe, mener une vie normale ;
- ces précautions extrêmes initiales peuvent être progressivement relâchées, au fur et à mesure que l'organisme se réadapte à son environnement et retrouve un fonctionnement normal ;
- enfin, il est nécessaire de discuter avec son médecin en cas de désir d'enfant, les médicaments pouvant avoir des conséquences sur le fœtus.

#### Règles d'hygiène

L'hygiène de vie doit concerner l'alimentation (éviter de manger à l'extérieur des aliments de provenance douteuse ou des sandwiches), mais aussi l'évitement des situations à risque pour le malade (sports, coups violents pouvant occasionner une hémorragie). Il faut aussi se laver les mains régulièrement, surtout avant de manger, et éviter de rendre visite à une personne atteinte de grippe ou de toute autre infection contagieuse connue. Par ailleurs, il est nécessaire d'éviter l'automédication et d'obtenir un avis sur chacun des médicaments consommés. Enfin, l'abstinence tabagique est recommandée.

### 3.4. Traitements

*Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la maladie concernée.*

*Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM).*

Si, pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

#### ► Traitement symptomatique

Les infections bactériennes peuvent être rapidement fatales chez ces patients très neutropéniques. Il s'agit donc d'une **urgence thérapeutique** et les patients doivent rapidement recevoir une antibiothérapie à large spectre. De manière plus spécifique, les patients atteints d'AM sont particulièrement à risque d'infections fongiques (car la durée de neutropénie, postimmunosuppression ou postgreffe de CSH, peut être particulièrement longue). Ces infections fongiques à *Candida* ou *Aspergillus* constituent à l'heure actuelle l'une des causes principales de décès de ces patients.

Les hémorragies liées à la thrombopénie souvent profonde constituent une autre cause importante de décès. L'anémie est constante. La correction de la thrombopénie et de l'anémie fait partie des mesures symptomatiques indispensables dans la prise en charge de ces patients chez qui un phénotype érythrocytaire complet doit être réalisé dès le diagnostic. Cependant, si la nécessité des transfusions est évidente en cas d'anémie mal tolérée ou de syndrome hémorragique, la politique transfusionnelle de ces patients peut imposer des choix complexes. En effet, il faut à tout prix éviter une allo-immunisation transfusionnelle qui peut obérer les résultats ultérieurs d'une greffe de CSH ou conduire à des situations inextricables chez certains patients traités par immunosuppression (allo-immunisations multiples). En conclusion, en dehors d'un contexte d'urgence, toute indication de transfusion chez un patient ayant une AM doit tenir compte de l'avenir transfusionnel du patient (les règles de transfusions en cas d'hémoglobine inférieure à 8 g/l et de plaquettes inférieures à 20 g/l sont moins strictement applicables).

## ► Traitement curatif

### *La Greffe allogénique de CSH*

- La greffe de moelle à partir d'un donneur HLA-géno-identique de la fratrie

La moelle doit être la source de cellules transplantables. En effet la survie est significativement inférieure si l'on utilise des cellules-souches issues du sang.

La GMO constitue la seule thérapeutique réellement curative des AM acquises.

Le traitement par GMO se heurte à 3 écueils majeurs :

- la probabilité d'avoir un donneur HLA identique dans une fratrie n'est que de 25 % ;
- la GMO ne peut être envisagée, comme traitement de première intention, que chez des sujets jeunes (moins de 45-50 ans) ;
- la mortalité liée à la greffe demeure de 10 à 30 %, même chez des sujets jeunes, ayant un donneur familial HLA génotypiquement identique.

Une probabilité de survie de l'ordre de 80-90 % peut être obtenue en 2008. Le risque de maladie du greffon contre l'hôte et de pneumopathie interstitielle a diminué, alors que le risque de non-prise ou de rejet du greffon est resté relativement constant. L'augmentation significative de la survie est liée à une diminution significative de la mortalité pendant les 3 premiers mois qui suivent la greffe. Cette diminution est imputable aux mesures de réanimation hématologique (antibiotiques, antiviraux, politique transfusionnelle, etc.) et surtout à l'introduction de la ciclosporine dans la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte.

En revanche, la mortalité tardive (après 2 ans) a peu évolué et demeure de 8 à 10 % : elle est avant tout liée à l'immunodépression liée à la maladie chronique du greffon contre l'hôte.

Les critères prégreffe favorables sont : l'intervalle court entre le diagnostic et la greffe, un nombre réduit de transfusions, et l'absence d'infection.

Deux points particuliers méritent l'attention :

- *le rejet ou la non-prise du greffon.* Ce problème relativement rare dans les GMO pour leucémies demeure un problème significatif après GMO pour AM. Son incidence (10-20 %) a peu varié au cours du temps. Il demeure grevé d'une forte mortalité, les secondes greffes dans cette situation ne permettant une survie à long terme que chez environ 1/3 des patients. L'incidence de rejets/non-prise diminue significativement si : 1) le greffon est riche (nombre de cellules mononucléées) et non manipulé, 2) si le patient n'est pas allo-immunisé contre des antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité (d'où l'importance fondamentale d'une politique transfusionnelle adaptée à ces patients), et 3) si le

conditionnement prégreffe est suffisamment immunosuppresseur. L'irradiation est en 2008 abandonnée de par son potentiel carcinogène. Le conditionnement de référence dans les AM est l'association de sérum antilymphocytaire (15 mg/kg/J pendant 5 jours) et de cyclophosphamide (200 mg/kg), décrite par le groupe de Seattle en 2008. Il réduit la probabilité de rejet/non-prise à moins de 5 % (essai randomisé comparant cyclophosphamide seul à cyclophosphamide + SAL). Une guérison chez plus de 95 % des patients a été obtenue avec ce conditionnement, chez des patients non préalablement traités par immunosuppresseurs (expérience du centre de référence) ;

- *la maladie du greffon contre l'hôte*. L'incidence de maladie aiguë du greffon contre l'hôte sévère a diminué de manière significative depuis l'introduction de la ciclosporine : d'environ 40 % dans les années quatre-vingt à environ 15 %, en 2008. Elle est d'autant plus fréquente et sévère que le patient est plus âgé, et rend compte de la différence de survie observée chez les sujets jeunes (moins de 20 ans ; probabilité de survie d'environ 90 %), par rapport au sujet plus âgé (probabilité de survie de l'ordre de 70 %). Un essai randomisé comparant ciclosporine seule à l'association ciclosporine + méthotrexate a montré une réduction significative de la GvHD chez les patients greffés pour AM acquises.
- La greffe de moelle à partir d'un donneur non HLA-identique de la fratrie ou à partir d'un donneur non apparenté

Dans la mesure où 75 % des patients n'ont pas de donneur HLA génotypiquement identique, certaines équipes recourent à des donneurs « alternatifs » : non-HLA-A identiques de la fratrie, ou donneur non apparenté. Les résultats de ce type de greffe sont moins bons (probabilité de survie à long terme n'excédant pas 40 %) que ceux des GMO pratiquées à partir d'un donneur HLA génotypiquement identique de la fratrie. Ces résultats décevants, liés avant tout à une forte incidence de maladie du greffon contre l'hôte et à un fort taux de rejet, doivent cependant être examinés en fonction des paramètres suivants :

- ces greffes ont été, logiquement, pratiquées pour la plupart d'entre elles, chez des patients ayant résisté ou rechuté après traitement immunosuppresseur ;
- les critères actuels de sélection des donneurs par biologie moléculaire permettent de choisir des donneurs dont la compatibilité avec le receveur dans le système HLA est bien supérieure à celle des premières greffes.

## ► Les traitements médicamenteux

- Le sérum antilymphocytaire (SAL)

Le sérum antilymphocytaire (SAL) a été la première thérapeutique immunosuppressive utilisée dans l'AM. Des études randomisées ont montré la supériorité du SAL par rapport au traitement symptomatique (transfusionnel et antibiotique). La dose de SAL typiquement utilisée était de 15 mg/kg/jour pendant 5 jours. Il s'agit de sérum de cheval ou de lapin immunisé par des lymphocytes humains du sang circulant (globulines antilymphocytaires) ou par des thymocytes (globulines antithymocytaires). Il est administré en cure de 5 jours en IV.

La médiane d'obtention d'une réponse hématologique (mesurée sur l'augmentation des polynucléaires neutrophiles) est toujours longue avec le SAL, de l'ordre de 3 mois. La réponse thérapeutique n'est généralement pas évaluable avant ce délai. La variabilité des taux de réponse rapportés après traitement par SAL s'explique par :

- la variabilité considérable, d'un patient à l'autre, de l'importance de la réponse et du délai d'obtention de cette dernière ;
- la non-standardisation de la définition de la réponse au traitement.

Cinquante à 60 % des patients ont une réponse hématologique au SAL. Cette réponse est largement fonction de la sévérité de l'AM : la survie à 6 ans après traitement par SAL (et corticoïdes) est de l'ordre de 80 % pour les formes non sévères, mais seulement de 40 % pour les formes sévères ou très sévères (< 200 polynucléaires neutrophiles). Les résultats les plus favorables sont obtenus chez les enfants selon une étude de l'EBMT.

Les effets secondaires du SAL sont l'aggravation initiale de la leucopénie (risque infectieux certain justifiant le traitement en service spécialisé d'hématologie) et de la thrombopénie, et la maladie sérique. Cette dernière a pratiquement disparu depuis l'administration concomitante de corticoïdes (1 à 2 mg/kg) avec le SAL. L'administration de fortes doses de corticoïdes (> 2 mg/kg) n'augmente pas le taux de réponse, mais augmente de manière significative la morbidité et la mortalité liée à la corticothérapie.

- La ciclosporine

La ciclosporine est une molécule qui 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 50 %. 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).

La ciclosporine est associée au traitement par le SAL à la dose initiale de 5 à 10 mg/kg/jour en 2 prises par voie orale et adaptée à la ciclosporinémie résiduelle, à la fonction rénale et à la pression artérielle. La ciclosporine

seule est poursuivie jusqu'à 3 à 6 mois, date à laquelle son efficacité est évaluée. En cas d'efficacité, elle est poursuivie au moins 1 an. Son utilisation nécessite la surveillance de la fonction rénale et de la pression artérielle. Elle peut être responsable de douleurs articulaires, et d'hypertrophie gingivale (favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire et l'utilisation de certaines dihydroxyridines).

Les immunosuppresseurs (SAL et ciclosporine) majorent le risque d'infections. Indépendamment des traitements immunosuppresseurs, l'évolution ultérieure d'AM traitées peut se faire chez le patient non greffé vers :

- l'apparition secondaire d'un clone HPN, phénomène pouvant être associé avec une rechute de l'AM ;
- l'apparition d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aiguë.

- Les traitements combinés

- Association SAL – Ciclosporine

C'est le traitement de référence des AM sévères et non sévères. L'association SAL + ciclosporine apporte des résultats supérieurs par rapport au SAL seul. À 3 et 6 mois, le taux de réponse est respectivement de 65 versus 39 % et de 70 versus 46 %. À long terme (suivi supérieur à 10 ans), la survie sans rechute est plus importante avec l'association SAL + ciclosporine, mais la survie globale est identique grâce au traitement de rattrapage par l'association des 2 drogues dans le bras SAL seul. Ces résultats ont été confirmés notamment par le groupe de Bethesda à court, et à long terme. À long terme, un risque de rechute d'environ 35 %, et une dépendance à la ciclosporine (empêchant l'arrêt ou la baisse des doses de celle-ci) chez 30 % des patients ont été décrits. Enfin, dans les aplasies non sévères, la supériorité (en terme de survie sans maladie) de l'association SAL + ciclosporine par rapport à la ciclosporine seule a été montrée dans une étude européenne.

- Association SAL-androgènes

L'efficacité de l'association SAL-androgènes n'est pas supérieure à celle du SAL seul.

Les androgènes seuls ont peu d'indications dans le traitement de la maladie, en dehors de certaines rechutes non sévères.

- Facteurs de croissance hématopoïétique

L'administration isolée de facteurs de croissance tel le G-CSF, l'IL1 ou l'IL-3 s'est avérée décevante dans le traitement de rechute de patients atteints d'AM. Il n'existe aucune place pour ces facteurs de croissance utilisés seuls, en l'absence de traitement immunosuppresseur, comme traitement de

première intention.

En 2008, l'efficacité et la sécurité de l'association SAL + ciclosporine + G-CSF est discutée. Selon une étude de l'EBMT, le G-CSF pourrait être associé à un risque accru de MDS/AML. Dans l'attente des résultats d'un nouvel essai de l'EBMT concernant l'association SAL + ciclosporine + G-CSF et en dehors de situations infectieuses inquiétantes, l'utilisation de G-CSF est non recommandée en dehors de l'inclusion de patients dans les essais cliniques.

- Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide n'a aucune place dans le traitement des AM (étude randomisée comparant le cyclophosphamide au SAL arrêté prématurément après l'inclusion de 30 patients car les taux d'infections fongiques et de décès dans le bras cyclophosphamide étaient significativement supérieurs à ceux du bras SAL).

- Mycophénolate Mofetil

Dans un essai de phase II mené par le NIH aux USA, la triple association SAL + ciclosporine + Mycophénolate Mofetil (MMF) n'a pas montré de supériorité par rapport à l'association classique SAL + ciclosporine. Le MMF chez des patients réfractaires n'a pas montré d'efficacité dans un essai de phase II de l'EBMT.

### 3.5. Indications des différents traitements

#### ► Traitement symptomatique

- Traitement transfusionnel de l'anémie
  - transfusion si taux d'Hb < 8 g/dl ou plus en fonction de la tolérance clinique et du terrain.
    - Transfusion de concentrés de globules rouges phénotypés compatibles dans les systèmes Rh (antigènes RH1 à 5) et Kell (antigène K1) déleucocytés de sérologie CMV négative si le receveur a une sérologie CMV négative ou non déterminée.
    - Systématiquement irradiés en cas de traitement immunosuppresseur (risque de GVH transfusionnelle gravissime).
  - Prévention de la surcharge en fer par chélateurs du fer à discuter si la ferritinémie > 1 000 µg/l ou si le patient a reçu plus de 20 transfusions érythrocytaires (programme transfusionnel long).
- Prévention et traitement des hémorragies

Transfusion de concentrés de plaquettes en cas d'existence de signes hémorragiques et/ou plaquettes  $< 20 \times 10^9/L$  (cf. traitement symptomatique page 21).

- Prévention et traitement des complications infectieuses  
Toute fièvre chez un patient atteint d'AM grave avec neutropénie et des  $PN < 0,5 \times 10^9/L$  impose une hospitalisation en urgence.
- Traitement curatif ou préventif des infections fongiques.

## ► **Traitement curatif**

### **Traitement des aplasies acquises**

- Traitement de l'aplasie acquise sévère
  - La greffe de moelle

L'indication de greffe est formelle chez un patient jeune atteint d'AM sévère et ayant un donneur HLA-identique intrafamilial.

Le greffon doit être de la moelle osseuse et la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte doit associer la ciclosporine et le méthotrexate.

Toute variation de ce schéma doit faire l'objet d'essais cliniques (notamment chez des sujets de plus de 40 ans dans le but de diminuer la maladie du greffon contre l'hôte et les problèmes de prises du greffon).

Une greffe de moelle osseuse est envisageable chez les enfants et adultes jeunes, au cas par cas et par des équipes spécialisées, à partir d'un donneur apparenté s'il existe un donneur compatible sur le plan moléculaire pour HLA-A, -B, -C, DRB1 & DQB1 (10/10 au niveau allélique).

La greffe allogénique non apparentée (à partir du fichier de donneurs volontaires de moelle osseuse) n'est pas un traitement de première intention. Les progrès récents conduisent à discuter sa place en seconde intention chez les enfants ou les adultes jeunes en échec ou en rechute après un traitement immunosuppresseur bien mené (SAL + ciclosporine).

- Les traitements immunosuppresseurs

Deux types de traitements immunosuppresseurs sont utilisés dans les AM : le sérum antilymphocytaire (SAL), et la ciclosporine.

En 2008, la place des facteurs de croissance hématopoïétiques, des androgènes et du MMF dans le traitement des AM acquises fait l'objet de discussions.

- Les facteurs de croissance de la granulopoïèse (G-CSF)  
Ils ne sont pas un traitement de fond. Ils peuvent être prescrits en traitement de courte durée en cas d'infection sévère. L'EPO n'est en général d'aucune utilité.
- Androgénothérapie  
Elle n'a de place en première ligne que dans certaines formes non sévères du sujet âgé. Elle peut être utile dans les formes réfractaires ou répondant partiellement.
- Le mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept®)  
Il a été évalué dans 2 essais de phase II. En 2008, il n'a pas de place dans le traitement des aplasies acquises.
- Les corticoïdes  
En règle générale, ils ne sont prescrits que pour une durée courte (15 jours) afin de prévenir la survenue d'une maladie sérique induite par le SAL. Il ne s'agit en aucun cas d'un traitement de fond.

► Greffe de moelle ou traitement immunosuppresseur ?

Les mesures symptomatiques (transfusions ou antibiothérapie) sont des mesures d'urgence. Le choix entre immunosuppression et greffe est fonction :

- 1) de l'existence ou non d'un donneur HLA-génoïdétique (de la fratrie) [25 % de probabilité] ;
- 2) de la gravité de la maladie (sévère voire très sévère *versus* non sévère, selon les critères internationaux) ;
- 3) de l'âge du patient [enfant *versus* adulte jeune (40-45 ans), *versus* adulte].

Compte tenu de ces remarques, les options thérapeutiques sont les suivantes :

- la greffe de moelle est le traitement de référence des AM sévères du sujet jeune ( $\leq 45$  ans) qui a un donneur HLA identique de la fratrie ;
- le traitement immunosuppresseur par SAL + ciclosporine (avec ou sans G-CSF) pour les formes les plus sévères, est le traitement de première intention chez les patients plus âgés ou chez les patients (la majorité) qui n'ont pas de donneur identique dans la fratrie.

Les études comparant ces 2 modalités thérapeutiques donnent des résultats parfois contradictoires favorisant soit la greffe, soit l'immunosuppression. Cependant, ces études n'incluent pas toujours les mêmes types de patients (patients plus jeunes avec des maladies plus sévères dans les séries de patients greffés ; moins bons résultats de l'immunosuppression chez les enfants, etc.).

Le risque de complications à long terme avec les 2 options thérapeutiques fonde le choix thérapeutique.

- après immunosuppression, le risque de myélodysplasie ou de leucémie aiguë est respectivement de 9.6 % et 6.6 % à 10 ans. Ce risque d'hémopathie myéloïde secondaire est d'autant plus important que le sujet est âgé, a été splénectomisé, ou a reçu plusieurs traitements immunosuppresseurs. Enfin, des études japonaises ont émis l'hypothèse que le G-CSF prescrit à fortes doses et pendant de nombreux mois augmente ce risque de myélodysplasie ;
- après greffe de moelle, le risque de tumeur solide secondaire est significativement plus important que dans la population générale ; leur incidence est de l'ordre de 5 % à 10 ans et est liée à l'utilisation de l'irradiation dans le conditionnement, et à la maladie chronique du greffon contre l'hôte (ce d'autant que cette dernière est traitée par azathioprine) ;
- enfin, avec les 2 types de traitement, le risque de complications non néoplasiques, telles les nécroses osseuses induites par les corticoïdes est non négligeable.

**Le centre de référence considère que le traitement des AM acquises, chez un patient jeune (moins de 50 ans), consiste (en l'absence de donneur HLA-génomique) en l'association SAL+ciclosporine. Il n'y a aucune place, en première intention pour l'utilisation de MMF, des androgènes, ou du cyclophosphamide. La place du G-CSF, à la phase initiale, doit être réservée à des patients ayant des infections sévères (cette place est amenée à être révisée quand les résultats de l'étude EBMT (close en avril 2008) seront connus. La place du SAL chez des patients plus âgés, doit être discutée au cas par cas en fonction de la sévérité de la maladie et des risques infectieux encourus par le patient.**

- **Traitement des formes modérées d'aplasie médullaire**

Ces formes modérées nécessitent parfois une surveillance simple.

Le traitement de référence des formes non sévères du sujet jeune (moins de 50 ans) est l'association SAL + ciclosporine.

Les patients plus âgés peuvent être traités par ciclosporine seule, ou par androgènes.

### **Spécificité du syndrome Aplasie/HPN**

Entre 20 et 30 % des aplasies autrefois considérées comme idiopathiques ont un clone HPN détecté par cytométrie en flux. Environ 25 % des formes hémolytiques d'HPN évolueront vers une forme aplasique. L'aplasie dominant un tableau clinique dans un syndrome aplasie/HPN doit être prise en charge comme une aplasie acquise par greffe ou traitement immunosuppresseur. Seule la survenue d'une forme hémolytique ou d'une thrombose dans le cadre d'un syndrome aplasie/HPN doit faire poser l'indication d'un traitement par Eculizumab.

### **Traitement des aplasies constitutionnelles**

- Traitement et suivi de l'anémie de Fanconi.

Le traitement symptomatique des différentes atteintes justifie une prise en charge pluridisciplinaire faisant intervenir de nombreux pédiatres spécialisés : hématologiste, endocrinologue, chirurgiens (orthopédiste, urologue...).

#### *Traitement symptomatique*

- Les transfusions doivent être parcimonieuses. Une anémie modérée est habituellement bien tolérée. Concernant la thrombopénie, le seuil transfusionnel dépend plus du contexte que de la numération plaquettaire : il peut parfois être abaissé à 10 000 chez l'enfant n'ayant pas d'hémorragie, dont la famille est éduquée, et qui peut être transfusé rapidement en cas d'hémorragie. Des transfusions plaquettaires trop nombreuses exposent à un risque d'immunisation, qui est important chez ces enfants non immunodéprimés, et qui conduit à l'installation d'un état réfractaire avec absence de rendement lors des transfusions plaquettaires. La vaccination contre le virus de l'hépatite B est systématique ;
- l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique en administration continue n'a pas été démontré. Le G-CSF peut être prescrit lors du traitement d'un état infectieux sévère pour augmenter transitoirement le chiffre des polynucléaires ;
- le traitement par androgènes est régulièrement efficace et permet d'éviter le recours aux transfusions, ou l'arrêt de celles-ci si l'enfant est déjà transfusé. Il est indiqué en attente de l'identification d'un donneur de moelle, en l'absence de donneur familial disponible. La dose initiale est de l'ordre de 0,5 mg/kg/j (noréthandrolone) ; secondairement on cherchera à diminuer les doses. Le délai de réponse est de 2 à 3 mois. L'hémoglobine remonte en premier, puis les neutrophiles, puis les plaquettes. La réponse est le plus souvent incomplète mais permet une bonne qualité de vie sans recours aux transfusions. La toxicité associée est néanmoins importante : virilisation, avance de l'âge osseux, adénomes hépatiques.

### *Traitement curatif*

- Seule la greffe de moelle est curative et permet d'éviter l'évolution vers une leucémie. La date de réalisation de celle-ci dépend de l'âge d'apparition des manifestations hématologiques et du type de donneur disponible. Si le donneur est un membre de la fratrie HLA-identique, (après vérification de l'absence d'une anémie de Fanconi), la greffe sera réalisée dès que l'enfant atteint a des cytopénies assez sévères pour justifier des transfusions (le nombre de transfusions réalisées avant greffe influe négativement sur le pronostic). Le conditionnement de la greffe prend en compte la sensibilité de ces enfants à la chimiothérapie et aux radiations ionisantes (faibles doses de cyclophosphamide, irradiation limitée, association éventuelle à du SAL) ;
- les résultats des greffes géno-identiques sont satisfaisants avec une probabilité de survie à 2 ans de 66 % dans une étude de l'IBMTR portant sur 150 enfants ;
- la première greffe de sang de cordon réalisée en 1989, concernait un enfant atteint d'AF. Les greffes de sang de cordon géno-identiques constituent actuellement une approche thérapeutique validée dans cette indication ;
- la décision de greffe est plus difficile quand le donneur est non apparenté, compte tenu des résultats initiaux de ces greffes. Néanmoins, ces greffes ont vu leur pronostic s'améliorer récemment grâce à une modification du conditionnement voire une sélection de cellules CD34 positives permettant, *de facto*, une déplétion lymphocytaire T ;
- la thérapie génique, devenue théoriquement possible depuis l'identification des gènes en cause, fait l'objet d'essais cliniques en 2008.

### *Suivi*

- Le suivi initial est dominé par la surveillance du développement de l'atteinte hématologique et par la prise en charge des différentes atteintes extrahématologiques ;
  - un soutien psychologique de l'enfant, et de ses parents, est également important ;
  - à plus long terme, viennent s'ajouter la prise en charge des éventuelles complications ou séquelles liées aux différents traitements (androgènes, transfusion, greffe de moelle) et le dépistage des néoplasies, en particulier celles siégeant au niveau des voies aérodigestives supérieures. Ce risque de cancer semble particulièrement important chez les patients greffés avec une incidence projetée à 8 ans de 24 % ; sont discutés, en dehors du rôle de l'anomalie génétique, l'impact négatif du conditionnement de la greffe (irradiation) et de la réaction chronique du greffon contre l'hôte.
- Dyskératose congénitale
  - Il n'y a pas de traitement spécifique. Les androgènes peuvent être efficaces sur l'insuffisance médullaire. L'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique en traitement de fond n'est pas démontré. Le

G-CSF peut néanmoins être ponctuellement utile en cas d'infection sévère chez un patient neutropénique mais conservant un certain degré de granulopoïèse. Le traitement est principalement symptomatique ;

- le seul traitement de fond de l'insuffisance médullaire est la greffe de moelle allogénique. Celle-ci permet la correction de l'aplasie, ce qui témoigne de la normalité du micro-environnement médullaire. Néanmoins les résultats à moyen terme des greffes ont été jusqu'à maintenant mauvais en raison d'une incidence particulièrement élevée de complications postgreffe (pneumopathies, maladie veino-occlusive du foie, microangiopathie thrombotique) pouvant traduire une sensibilité particulière de ces patients aux conditionnements utilisés (irradiation corporelle totale, busulfan). Le bénéfice de l'utilisation d'un conditionnement moins toxique (cyclophosphamide et SAL) reste à évaluer. L'évolution propre de la maladie complique en effet l'analyse de l'évolution à long terme de ces patients, en particulier au niveau pulmonaire ;
  - la greffe de moelle n'est, *a priori*, susceptible de guérir que l'atteinte médullaire et non l'ensemble des manifestations de la maladie. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire pendant toute leur vie ;
  - la thérapie génique reste, en 2008, une approche thérapeutique très théorique.
- Autres aplasies médullaires constitutionnelles.

Du fait de leur extrême rareté, leur traitement n'est pas codifié mais il peut faire appel à la greffe de cellules-souches hématopoïétiques.

### ► **Autres traitements**

- Interruption des traitements médicamenteux suspects.
- Correction des éventuels effets indésirables des traitements :
  - traitements antihypertenseurs ;
  - hygiène bucco-dentaire (prévention de l'hypertrophie gingivale) ;
  - hydratation d'au moins 2 litres par jour chez l'adulte.
- Traitement curatif ou préventif des infections fongiques.

## 4. Suivi d'un patient atteint d'aplasie médullaire

### 4.1. Objectifs

- Évaluation de l'efficacité du traitement.
- Évaluation de la tolérance du traitement (recherche d'effets indésirables).
- Adaptation du traitement.
- Évaluation de l'observance.
- Évaluation de l'évolution de la maladie.
- Évaluation de l'amélioration des connaissances du patient concernant sa maladie.
- Poursuite de l'éducation et de l'accompagnement du patient et de son entourage.
- Recherche du développement d'une éventuelle comorbidité.

### 4.2. Professionnels impliqués dans le suivi

cf. Professionnels impliqués dans le traitement.

D'autres professionnels de santé pourront être impliqués, en fonction de la survenue de complications directement liées à l'évolution de la maladie.

### 4.3. Rythme et contenu des consultations

Le suivi du patient atteint d'AM doit être réalisé par l'hématologue (adulte et pédiatrique) et par le médecin traitant, dans une étroite collaboration.

Chez les patients répondeurs (indépendance transfusionnelle et PN supérieurs à  $10^9/L$ ), la surveillance alternée entre l'hématologue et le médecin généraliste peut être envisagée tous les 2 à 3 mois.

#### ► Suivi posttransfusionnel

- Contrôle de l'hémogramme pour définir le rythme transfusionnel et apprécier le risque infectieux ;
- Surveillance d'une iatrogénie :
  - recherche d'une allo-immunisation : RAI au 10<sup>e</sup> jour, RAI 1 mois plus tard ;
  - recherche d'une maladie infectieuse transmissible sérologies virales au quatrième mois (anticorps anti-VHC, anti-VIH1+2, anti-HBc, antigène HBs...) et dosage des ALAT ;
  - recherche d'une surcharge en fer (ferritinémie).

### ► Surveillance du traitement par ciclosporine

- Hémogramme.
- Dosage de la magnésémie.
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale).
- Bilan rénal : ionogramme sanguin, urémie, créatininémie et calcul de la clairance de la créatinine.
- Exploration d'une anomalie lipidique (CT, HDL-C, TG, calcul de la concentration plasmatique de LDL-C).

### 4.4. Examens complémentaires

- Chez les patients non greffés, myélogramme systématique environ une fois par an avec caryotype médullaire (dans les années qui suivent le traitement initial) dans le suivi post-SAL + ciclosporine (réponse thérapeutique, surveillance de la survenue de SMD).
- En cas de traitement chélateur du fer : surveillance adaptée au médicament chélateur utilisé.

## Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce guide

Ce travail a été coordonné par le Professeur Gérard Socié - hématologue – et le Docteur Thierry Leblanc – Pédiatre – Centre de référence des aplasies médullaires – Hôpital Saint-Louis – Paris, en liaison avec le Docteur Emmanuel Corbillon, chef de projet du service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades, et réalisé avec les participants suivants :

- P<sup>r</sup> André TICHELLI – hématologue – Hôpital Universitaire de Bâle, Suisse
- P<sup>r</sup> Jean Yves CAHN, président de la Société Française d'Hématologie – hématologue – CHU de Grenoble
- P<sup>r</sup> Norbert IFRAH – hématologue – CHU d'Angers
- D<sup>r</sup> Georges ANDREU – hématologue – transfusionniste – Institut national de la Transfusion sanguine – Paris
- P<sup>r</sup> Pierre BORDIGONI – hématologue – CHU Nancy
- P<sup>r</sup> François DREYFUS – hématologue – Hôpital Cochin – Paris
- P<sup>r</sup> Pierre FENAUX – hématologue -Hôpital Avicenne – Bobigny
- P<sup>r</sup> Bertrand GODEAU – interniste - Hôpital Henri-Mondor – Créteil
- D<sup>r</sup> Norbert VEY – hématologue – Institut Paoli Calmette – Marseille
- D<sup>r</sup> Francis GASPARI – Médecin conseil – Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés – Paris
- M<sup>me</sup> Sarah JENNY – Association Connaître et Combattre les Myélodysplasies – Paris
- M<sup>me</sup> Sandrine GRICAR – Association HPN – FRANCE/Aplasia Médullaire – Paris

## Annexe 2. Conduite à tenir dans les situations urgentes

### Anomalies nécessitant l'hospitalisation en urgence

- Fièvre mal tolérée et état de choc.
- Angine ulcéronécrotique ou résistante aux antibiotiques.
- Fièvre élevée après prise de médicament.
- Fièvre résistante aux antibiotiques.
- Toute fièvre associée à une neutropénie inférieure à  $500/\text{mm}^3$ .
- Purpura pétéchial avec syndrome hémorragique.
- Thrombopénie inférieure à  $10\ 000/\text{mm}^3$ , même sans syndrome hémorragique.
- Anémie mal tolérée (cardiovasculaire et cérébral).

### Apprécier la tolérance d'une anémie

Devant toute anémie, doivent être recherchés des signes de gravité avant la prise de décision thérapeutique, en particulier transfusionnelle : plus que les signes biologiques (taux d'hémoglobine), ce sont certains signes fonctionnels (dyspnée au moindre effort, vertiges, tachycardie mal supportée, œdèmes, angor, signes déficitaires vasculaires...); ils dépendent de l'intensité de l'anémie mais aussi de l'âge, de la rapidité d'installation de l'anémie, de l'existence de maladies antérieures, en particulier cardio-vasculaires.

### Conduite à tenir chez un patient fébrile avec une neutropénie

#### ► En ville

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique nécessitant une prise en charge immédiate en milieu spécialisé.

#### ► À l'hôpital

Établir la différence avec l'aplasie attendue, survenant chez un malade ayant reçu une chimiothérapie (téléphoner au service qui a administré la chimiothérapie).

L'examen clinique répété cherche des foyers infectieux, des signes de mauvaise tolérance hémodynamique. Souvent très pauvre (absence de poly nucléaires), il risque d'être faussement rassurant.

## La prise en charge comporte 3 volets : diagnostique, infectieux, surveillance

- Volet diagnostique :
  - Enquête étiologique : prises médicamenteuses,
  - Myélogramme,
  - Interrompre tout traitement médicamenteux non indispensable ;
- Volet infectieux :
  - En urgence : antibiothérapie débutée au plus tard 6 heures après le début de la fièvre, dès les prélèvements réalisés et sans attendre leurs résultats, antibactérienne à large spectre, probabiliste et secondairement ajustée, en IV à doses adaptées,
  - précédée par des hémocultures rapprochées, ECBU, ou tout prélèvement microbiologique d'intérêt,
  - Pose d'une voie veineuse,
  - Radiographie thoracique,
  - Mesure de la  $S_aO_2$  qui peut être abaissée de façon précoce,
  - Mesures d'isolement du malade.
- Volet surveillance clinique et biologique :
  - Déclaration au Centre de Pharmacovigilance si aplasie médicamenteuse,
  - Fourniture au malade de la liste des médicaments contre-indiqués.

## Apprécier le risque hémorragique devant une thrombopénie

Il n'y a généralement pas de risque hémorragique spontané tant que les plaquettes sont  $> 30 \times 10^9/L$  sauf en cas de thrombopathie associée (insuffisance rénale, médicament antiagrégant), de traitement anticoagulant associé, ou de lésion ou processus favorisant un saignement (lésion digestive, HTA mal contrôlée).

Le risque d'hémorragie est latent lorsque les plaquettes sont  $< 30 \times 10^9/L$  ;

Ce risque est accru :

- par une thrombopathie associée ;
- en cas de la prise d'anticoagulants ou des antiagrégants ou des AINS.

L'indication d'une transfusion de plaquettes s'impose :

- devant un saignement patent (purpura extensif, hémorragie cutanéomuqueuse) ;
- en cas d'infection associée ;
- en préparation à un acte invasif (biopsie médullaire – endoscopie).

## Annexe 3. Références

Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, *et al.* Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2004;103(7):2490-7.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Argumentaire, transfusion de globules rouges en cas d'anémie chronique. Saint Denis: AFSSAPS; 2002.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de plaquettes : produits, indications. Recommandations. Saint Denis: AFSSAPS; 2003.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: ANAES; 2000.

Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Ramberg R, Doney K, Sale GE, *et al.* Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. *Exp Hematol* 1987;15(11):1134-9.

Bacigalupo A, Hows J, Gordon-Smith EC, Gluckman E, Van Lint MT, Congiu M, *et al.* Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia from donors other than HLA identical siblings: a report of the BMT Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1988;3(6):531-5.

Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, *et al.* Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA

working party. *Br J Haematol* 1988;70(2):177-82.

Bacigalupo A, Figari O, Tong J, Piaggio G, Miceli S, Frassoni F, *et al.* Long-term marrow culture in patients with aplastic anemia compared with marrow transplant recipients and normal controls. *Exp Hematol* 1992;20(4):425-30.

Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, Van Lint MT, McCann S, Milligan D, *et al.* Treatment of aplastic anaemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 1993;83(1):145-51.

Bacigalupo A. Guidelines for the treatment of severe aplastic anemia. Working Party on Severe Aplastic Anemia (WPSAA) of the European Group of Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 1994;79(5):438-44.

Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, *et al.* Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood* 1995;85(5):1348-53.

Bacigalupo A. Aetiology of severe aplastic anaemia and outcome after allogeneic bone marrow transplantation or immunosuppression therapy. Working Party on Severe Aplastic Anaemia of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:16-9.

- Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, Locasciulli A, *et al.* Current results of bone marrow transplantation in patients with acquired severe aplastic anemia. Report of the European Group for Blood and Marrow transplantation. On behalf of the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Acta Haematol* 2000;103(1):19-25.
- Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di BE, Locasciulli A, Locatelli F, *et al.* Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000;95(6):1931-4.
- Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, *et al.* Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol* 2000;37(1):69-80.
- Ball SE. The modern management of severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2000;110(1):41-53.
- Barrett J, Sauntharajah Y, Molldrem J. Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology? *Semin Hematol* 2000;37(1):15-29.
- Barrett J. Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia--diagnostic and conceptual uncertainties. *Leuk Res* 2000;24(7):595-6.
- Baumelou E, Guiguet M, Mary JY. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. I. Medical history and medication use. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood* 1993;81(6):1471-8.
- British Committee for Standards in Haematology, Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC, Keidan AJ, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2003;123(5):782-801.
- Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87(2):491-4.
- Brodsky RA, Jones RJ. High-dose cyclophosphamide in aplastic anaemia. *Lancet* 2001;357(9262):1128-9.
- Camitta B, O'Reilly RJ, Sensenbrenner L, Rapoport J, Champlin R, Doney K, *et al.* Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. *Blood* 1983;62(4):883-8.
- Camitta B, Deeg HJ, Castro-Malaspina H, Ramsay NKC. Unrelated or mismatched bone marrow transplants for aplastic anemia: Experience at four major centers. Ontogeny of hematopoiesis aplastic anemia. International workshop Paris April 3-6, 1995. *Colloques INSERM* 1995;235.
- Camitta BM. What is the definition of cure for aplastic anemia? *Acta Haematol* 2000;103(1):16-8.

Champlin RE, Ho WG, Feig SA, Winston DJ, Lenarsky C, Gale RP. Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? A prospective randomized trial. *Blood* 1985;66(1):184-8.

Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, Camitta BM, Elfenbein GE, Gale RP, *et al.* Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 1989;73(2):606-13.

Champlin RE, Nimer SD, Ireland P, Oette DH, Golde DW. Treatment of refractory aplastic anemia with recombinant human granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor. *Blood* 1989;73(3):694-9.

Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E, *et al.* Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007;109(10):4582-5.

Da Costa L, Crétien A, Marie I, Tchernia G, Leblanc T. L'anémie de Diamond-Blackfan, depuis la découverte du gène de protéine ribosomique S19 (*rps* 19). *Hématologie* 2005;11(6):385-96.

De Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, Hows JM, Devergie A, Frickhofen N, *et al.* Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 1989;73(1):121-6.

Dearden C, Foukaneli T, Lee P, Gordon-Smith EC, Marsh JC. The incidence and significance of fevers

during treatment with antithymocyte globulin for aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1998;103(3):846-8.

Deeg HJ, Lum LG, Sanders J, Levy GJ, Sullivan KM, Beatty P, *et al.* Severe aplastic anemia associated with chronic mucocutaneous candidiasis. Immunologic and hematologic reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1986;41(5):583-6.

Deeg HJ, Self S, Storb R, Doney K, Appelbaum FR, Witherspoon RP, *et al.* Decreased incidence of marrow graft rejection in patients with severe aplastic anemia: changing impact of risk factors. *Blood* 1986;68(6):1363-8.

Deeg HJ, Anasetti C, Petersdorf E, Storb R, Doney K, Hansen JA, *et al.* Cyclophosphamide plus ATG conditioning is insufficient for sustained hematopoietic reconstitution in patients with severe aplastic anemia transplanted with marrow from HLA-A, B, DRB matched unrelated donors. *Blood* 1994;83(11):3417-8.

Deeg HJ, Doney K, Anasetti C, Storb R. Transplant and nontransplant therapy for patients with severe aplastic anemia: A update of the Seattle experience. Ontogeny of hematopoiesis aplastic anemia. International workshop Paris April 3-6, 1995. Colloques INSERM 1995;235:312.

Deeg HJ, Socié G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, *et al.* Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996;87(1):386-92.

Deeg HJ, Leisenring W, Storb R, Nims J, Flowers ME, Witherspoon

- RP, *et al.* Long-term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 1998;91(10):3637-45.
- Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA, *et al.* Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood* 2006;108(5):1485-91.
- Doney K, Storb R, Appelbaum FR, Buckner CD, Sanders J, Singer J, *et al.* Recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor followed by immunosuppressive therapy for aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1993;85(1):182-4.
- Doney K, Storb R, Lilleby K, Appelbaum FR. Recombinant interleukin-1 followed by immunosuppressive therapy for aplastic anemia. *Am J Hematol* 1996;52(1):61-2.
- Doney K, Leisenring W, Storb R, Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team. *Ann Intern Med* 1997;126(2):107-15.
- Eapen M, Davies SM, Ramsay NK. Late graft rejection and second infusion of bone marrow in children with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1999;104(1):186-8.
- Eapen M, Ramsay NK, Mertens AC, Robison LL, Defor T, Davies SM. Late outcomes after bone marrow transplant for aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2000;111(3):754-60.
- Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F, *et al.* Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med* 1991;324(19):1297-304.
- Frickhofen N, Schrezenmeier H, Bacigalupo A. Result of European trials of immunosuppression for treatment of aplastic anemia. Ontogeny of hematopoiesis aplastic anemia. International workshop Paris April 3-6, 1995. *Colloques INSERM* 1995;235:343.
- Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000;37(1):56-68.
- Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003;101(4):1236-42.
- Fuhrer M, Rampf U, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Janka-Schaub G, *et al.* Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood* 2005;106(6):2102-4.
- Geary CG, Harrison CJ, Philpott NJ, Hows JM, Gordon-Smith EC, Marsh JC. Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anaemia: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1999;104(2):271-4.
- Gluckman E, Socié G, Devergie A, Bourdeau-Espérou H, Traineau R, Cosset JM. Bone marrow transplantation in 107 patients with severe aplastic anemia using

cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning: long-term follow-up. *Blood* 1991;78(9):2451-5.

Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, Hows JM, Bacigalupo A, Biggs JC, *et al.* Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood* 1992;79(1):269-75.

Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, Nikiforakis E, Tavakoli F, Cohen-Scali S, *et al.* Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;119(4):1075-82.

Gordon-Smith EC, Rutherford TR. Fanconi anaemia--constitutional, familial aplastic anaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1989;2(1):139-52.

Gordon-Smith EC, Rutherford TR. Fanconi anemia: constitutional aplastic anemia. *Semin Hematol* 1991;28(2):104-12.

Gordon-Smith EC, Marsh JC, Geary CG. Is it time to stop using chloramphenicol on the eye? Prospective study of aplastic anaemia should give definitive answer. *BMJ* 1995;311(7002):451.

Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci ML, Jonveaux P, Vu T, Bazarbachi A, *et al.* Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood* 1995;85(5):1354-63.

Guiguet M, Baumelou E, Mary JY. A case-control study of aplastic

anaemia: occupational exposures. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anaemia. *Int J Epidemiol* 1995;24(5):993-9.

Hattori H, Machii T, Ueda E, Shibano M, Kageyama T, Kitani T. Increased frequency of somatic mutations at glycophorin A loci in patients with aplastic anaemia, myelodysplastic syndrome and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1997;98(2):384-91.

Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-Fischer M, Gibson J, Jacobsen N, Klein JP, *et al.* Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1997;126(2):116-22.

Horowitz MM, Passweg JR, Sobocinski KA, Nugent M, Klein JP. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. A report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Ontogeny of hematopoiesis aplastic anemia. International workshop Paris April 3-6, 1995. *Colloques INSERM* 1995;235:317.

Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37(1):30-42.

Hugel B, Socié G, Vu T, Toti F, Gluckman E, Freyssinet JM, *et al.* Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia. *Blood* 1999;93(10):3451-6.

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, *et al.* 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic

patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.

Issaragrisil S, Sriratanasatavorn C, Piankijagum A, Vannasaeng S, Porapakham Y, Leaverton PE, *et al.* Incidence of aplastic anemia in Bangkok. The Aplastic Anemia Study Group. *Blood* 1991;77(10):2166-8.

Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson TE, Chansung K, Thamprasit T, Sirijirachai J, *et al.* An association of aplastic anaemia in Thailand with low socioeconomic status. Aplastic Anemia Study Group. *Br J Haematol* 1995;91(1):80-4.

Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T. Incidence and non-drug aetiologies of aplastic anaemia in Thailand. The Thai Aplastic Anaemia Study Group. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:31-4.

Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T, Chansung K, Thamprasit T, Sirijirachai J, *et al.* Low drug attributability of aplastic anemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group. *Blood* 1997;89(11):4034-9.

Issaragrisil S, Chansung K, Kaufman DW, Sirijirachai J, Thamprasit T, Young NS. Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and agricultural pesticide exposure. *Aplastic Anemia Study Group. Am J Public Health* 1997;87(9):1551-4.

Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, Thamprasit T, Porapakham Y, Vannasaeng S, *et al.* Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group. *Am J Hematol* 1999;61(3):164-8.

Jin JY, Tooze JA, Marsh JC, Matthey F, Gordon-Smith EC. Myelodysplasia following aplastic anaemia-

paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome after treatment with immunosuppression and G-CSF: evidence for the emergence of a separate clone. *Br J Haematol* 1996;94(3):510-2.

Jin JY, Tooze JA, Marsh JC, Gordon-Smith EC. Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-linked protein deficiency on the platelets of patients with aplastic anaemia and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: two distinct patterns correlating with expression on neutrophils. *Br J Haematol* 1997;96(3):493-6.

Josten KM, Tooze JA, Borthwick-Clarke C, Gordon-Smith EC, Rutherford TR. Acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: studies on clonality. *Blood* 1991;78(12):3162-7.

Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Masuoka H, Shimada T, Nishiwaki K, *et al.* Long-term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *Br J Haematol* 1998;103(2):297-303.

Kami M, Machida U, Hirai H. Late clonal complications in older patients receiving immunosuppressive therapy for aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1999;131(8):633-4.

Karakantza M, Cavenagh JD, Gordon-Smith EC, Gibson FM. Adhesion molecule expression on CD34+ progenitor cells from normal and aplastic anaemia bone marrow. *Br J Haematol* 1995;91(4):800-3.

Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelson JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm BE, *et al.* Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:23-30.

- Kaufman DW, Issaragrisil S, Anderson T, Chansung K, Thamprasit T, Sirijirachai J, *et al.* Use of household pesticides and the risk of aplastic anaemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group. *Int J Epidemiol* 1997;26(3):643-50.
- Kawaguchi K, Wada H, Mori A, Takemoto Y, Kakishita E, Kanamaru A. Detection of GPI-anchored protein-deficient cells in patients with aplastic anaemia and evidence for clonal expansion during the clinical course. *Br J Haematol* 1999;105(1):80-4.
- Kelly JP, Jurgelon JM, Issaragrisil S, Keisu M, Kaufman DW. An epidemiological study of aplastic anaemia: relationship of drug exposures to clinical features and outcome. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:47-52.
- Killick SB, Marsh JC. Aplastic anaemia: management. *Blood Rev* 2000;14(3):157-71.
- Knight SW, Heiss NS, Vulliamy TJ, Aalfs CM, McMahon C, Richmond P, *et al.* Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenita gene, DKC1. *Br J Haematol* 1999;107(2):335-9.
- Kodera Y, Morishima Y, Kato S, Akiyama Y, Sao H, Matsuyama T, *et al.* Analysis of 500 bone marrow transplants from unrelated donors (UR-BMT) facilitated by the Japan Marrow Donor Program: confirmation of UR-BMT as a standard therapy for patients with leukemia and aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(9):995-1003.
- Kojima S, Inaba J, Kondo M, Kato K, Matsuyama T, Horikoshi Y, *et al.* Unrelated donor marrow transplantation for severe acquired aplastic anemia using cyclophosphamide, antithymocyte globulin, and total body irradiation. *Blood* 1995;85(1):291-2.
- Kojima S. Use of hematopoietic growth factors for treatment of aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1996;18 Suppl 3:S36-S38.
- Kojima S, Horibe K, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Kudo K, *et al.* Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2000;111(1):321-8.
- Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, *et al.* Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000;96(6):2049-54.
- Kojima S. Evidence-based medicine for treatment of aplastic anemia in children. *Rinsho Ketsueki* 2005;46(6):394-8.
- Kojima S, Frickhofen N, Deeg HJ, Okamoto S, Marsh J, Teramura M, *et al.* Aplastic anemia. *Int J Hematol* 2005;82(5):408-11.
- Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kaneko T, *et al.* Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood* 2008;111(3):1054-9.
- Kruse EB, Naumann F, Schwarzer G, Borchmann P, Peinemann F, Bohlius J, *et al.* First-line stem cell

transplantation from related donors compared to immunosuppressive treatment for acquired severe aplastic anaemia (Protocol). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 1.

Langston AA, Sanders JE, Deeg HJ, Crawford SW, Anasetti C, Sullivan KM, *et al.* Allogeneic marrow transplantation for aplastic anaemia associated with dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 1996;92(3):758-65.

Locasciulli A, van't VL, Bacigalupo A, Hows J, Van Lint MT, Gluckman E, *et al.* Treatment with marrow transplantation or immunosuppression of childhood acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1990;6(3):211-7.

Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, Di BE, Bacigalupo A, Italian Aplastic Anaemia Study Group. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. Italian Aplastic Anaemia Study Group. *Lancet* 2001;357(9249):43-4.

Locasciulli A, Bruno B, Rambaldi A, Saracco P, Dufour C, Finelli C, *et al.* Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine and two different granulocyte colony-stimulating factor regimens: a GITMO prospective randomized study. *Haematologica* 2004;89(9):1054-61.

Locatelli F, Porta F, Zecca M, Pedrazzoli P, Maccario R, Giani S, *et al.* Successful bone marrow transplantation in children with severe aplastic anemia using HLA-partially matched family donors. *Am J Hematol* 1993;42(3):328-33.

Locatelli F, Bruno B, Zecca M, Van-Lint MT, McCann S, Arcese W, *et al.* 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* 2000;96(5):1690-7.

Lorand-Metze I, Meira DG, Lima CS, Vassallo J, Metzke K. The differential diagnosis between aplastic anemia and hypocellular myelodysplasia in patients with pancytopenia. *Haematologica* 1999;84(6):564-5.

Maciejewski JP, Sato T, Selleri C, Anderson S, Young NS. Long term culture-initiating cell number in aplastic anemia. *Blood* 1995;86(suppl 1):477a.

Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1995;91(1):245-52.

Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia. *Blood* 1996;88(6):1983-91.

Maciejewski JP, Sloand EM, Sato T, Anderson S, Young NS. Impaired hematopoiesis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/aplastic anemia is not associated with a selective proliferative defect in the glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient clone. *Blood* 1997;89(4):1173-81.

- Maciejewski JP, Kim S, Sloand E, Selleri C, Young NS. Sustained long-term hematologic recovery despite a marked quantitative defect in the stem cell compartment of patients with aplastic anemia after immunosuppressive therapy. *Am J Hematol* 2000;65(2):123-31.
- Manz CY, Nissen C, Wodnar-Filipowicz A. Deficiency of CD34+ c-kit+ and CD34+38- hematopoietic precursors in aplastic anemia after immunosuppressive treatment. *Am J Hematol* 1996;52(4):264-74.
- Manz CY, Dietrich PY, Schnuriger V, Nissen C, Wodnar-Filipowicz A. T-cell receptor beta chain variability in bone marrow and peripheral blood in severe acquired aplastic anemia. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23(1):110-22.
- Margolis D, Camitta B, Pietryga D, Keever-Taylor C, Baxter-Lowe LA, Pierce K, *et al.* Unrelated donor bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 1996;94(1):65-72.
- Margolis DA, Casper JT. Alternative-donor hematopoietic stem-cell transplantation for severe aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37(1):43-55.
- Marmont AM. Who really discovered aplastic anemia? *Haematologica* 1995;80(3):294.
- Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, *et al.* 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* 1999;93(7):2191-5.
- Marsh JC, Chang J, Testa NG, Hows JM, Dexter TM. The hematopoietic defect in aplastic anemia assessed by long-term marrow culture. *Blood* 1990;76(9):1748-57.
- Marsh JC, Geary CG. Is aplastic anaemia a pre-leukaemic disorder? *Br J Haematol* 1991;77(4):447-52.
- Marsh JC, Chang J, Testa NG, Hows JM, Dexter TM. In vitro assessment of marrow 'stem cell' and stromal cell function in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1991;78(2):258-67.
- Marsh JC, Socié G, Schrezenmeier H, Tichelli A, Gluckman E, Ljungman P, *et al.* Haemopoietic growth factors in aplastic anaemia: a cautionary note. European Bone Marrow Transplant Working Party for Severe Aplastic Anaemia. *Lancet* 1994;344(8916):172-3.
- Marsh JC. Long-term bone marrow cultures in aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:75-9.
- Marsh JC, Gordon-Smith EC. Treatment options in severe aplastic anaemia. *Lancet* 1998;351(9119):1830-1.
- Marsh JC. Treatment of aplastic anaemia: first do no harm. *Lancet* 2000;356(9241):1536-7.
- Marsh JC. Hematopoietic growth factors in the pathogenesis and for the treatment of aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37(1):81-90.
- Marsh JC. Results of immunosuppression in aplastic anaemia. *Acta Haematol* 2000;103(1):26-32.

- Marsh JC. Treatment of acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2007;92(1):2-5.
- Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood* 1990;75(8):1646-53.
- Mary JY, Guiguet M, Baumelou E. Epidemiology of aplastic anemia: The French experience. Ontogeny of hematopoiesis aplastic anemia. International workshop Paris April 3-6, 1995. Colloques INSERM 1995;235:303.
- Mary JY, Guiguet M, Baumelou E. Drug use and aplastic anaemia: the French experience. French Cooperative Group for the Epidemiological Study of Aplastic Anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:35-41.
- Maury S, Balere-Appert ML, Chir Z, Boiron JM, Galambun C, Yakouben K, *et al.* Unrelated stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: improved outcome in the era of high-resolution HLA matching between donor and recipient. *Haematologica* 2007;92(5):589-96.
- Mayo Foundation for medical Education and Research. Aplastic anemia <<http://www.mayoclinic.com>> [consulté le 21-11-2007].
- Merk B, Hildebrand A, Rojewski M, Raghavachar A, Schrezenmeier H. Heterogeneous PIG-A mutations in aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and non-Hodkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:434a-5a.
- Mortazavi Y, Tooze JA, Gordon-Smith EC, Rutherford TR. N-RAS gene mutation in patients with aplastic anemia and aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during evolution to clonal disease. *Blood* 2000;95(2):646-50.
- Mortazavi Y, Chopra R, Gordon-Smith EC, Rutherford TR. Clonal patterns of X-chromosome inactivation in female patients with aplastic anaemia studies using a novel reverse transcription polymerase chain reaction method. *Eur J Haematol* 2000;64(6):385-95.
- Moustacchi E. Fanconi's anemia. Paris: Encyclopédie Orphanet; 2003.
- Najean Y, Haguenaer O. Long-term (5 to 20 years) Evolution of nongrafted aplastic anemias. The Cooperative Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. *Blood* 1990;76(11):2222-8.
- Nakao S, Yamaguchi M, Takamatsu H, Shiobara S, Matusda T. Expansion of a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) clone after cyclosporine therapy for aplastic anemia/PNH syndrome. *Blood* 1992;80(11):2943-4.
- Nakao S, Takamatsu H, Chuhjo T, Ueda M, Shiobara S, Matsuda T, *et al.* Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood* 1994;84(12):4257-61.
- Nakao S, Takamatsu H, Yachie A, Itoh T, Yamaguchi M, Ueda M, *et al.* Establishment of a CD4+ T cell clone recognizing autologous hematopoietic progenitor cells from a patient with immune-mediated aplastic anemia. *Exp Hematol* 1995;23(5):433-8.
- Nakao S, Yamaguchi M, Takamatsu H, Takami A, Chuhjo T, Ueda M, *et al.* Relative erythroid hyperplasia in

the bone marrow at diagnosis of aplastic anaemia: a predictive marker for a favourable response to cyclosporine therapy. *Br J Haematol* 1996;92(2):318-23.

Nakao S, Takami A, Sugimori N, Ueda M, Shiobara S, Matsuda T, *et al.* Response to immunosuppressive therapy and an HLA-DRB1 allele in patients with aplastic anaemia: HLA-DRB1\*1501 does not predict response to antithymocyte globulin. *Br J Haematol* 1996;92(1):155-8.

Nakao S, Takami A, Takamatsu H, Zeng W, Sugimori N, Yamazaki H, *et al.* Isolation of a T-cell clone showing HLA-DRB1\*0405-restricted cytotoxicity for hematopoietic cells in a patient with aplastic anemia. *Blood* 1997;89(10):3691-9.

Narayanan MN, Geary CG, Freemont AJ, Kendra JR. Long-term follow-up of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1994;86(4):837-43.

Nissen C. The pathophysiology of aplastic anemia. *Semin Hematol* 1991;28(4):313-8.

Nistico A, Young NS. gamma-Interferon gene expression in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1994;120(6):463-9.

Paquette RL, Tebyani N, Frane M, Ireland P, Ho WG, Champlin RE, *et al.* Long-term outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. *Blood* 1995;85(1):283-90.

Passweg JR, Socié G, Hinterberger W, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, *et al.* Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood* 1997;90(2):858-64.

Reddy V, Khan S, Wingard JR, Mehta P. Treatment results in aplastic anemia trials need to be analyzed separately for pediatric and adult populations. *Blood* 1999;94(5):1833-4.

Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, *et al.* The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107(12):4628-35.

Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003;289(9):1130-5.

Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995;85(11):3058-65.

Schrezenmeier H, Hertenstein B, Wagner B, Raghavachar A, Heimpel H. A pathogenetic link between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is suggested by a high frequency of aplastic anemia patients with a deficiency of phosphatidylinositol glycan anchored proteins. *Exp Hematol* 1995;23(1):81-7.

Schrezenmeier H, Jenal M, Herrmann F, Heimpel H, Raghavachar A. Quantitative analysis of cobblestone area-forming cells in bone marrow of patients with aplastic anemia by limiting dilution assay. *Blood* 1996;88(12):4474-80.

Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson

CN, Bullorsky E, *et al.* 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* 2007;110(4):1397-400.

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, *et al.* 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors. An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187-205.

Socié G, Henry-Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E. Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 1991;78(2):277-9.

Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, *et al.* Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med* 1993;329(16):1152-7.

Socié G. Is aplastic anemia a preleukemic disorder? Facts and hypotheses. Ontogeny of hematopoiesis aplastic anemia. International workshop Paris April 3-6, 1995. *Colloques INSERM* 1995;235:222.

Socié G. Could aplastic anaemia be considered a pre-pre-leukaemic disorder? *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:60-3.

Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37(1):91-101.

Socié G, Mary JY, Schrezenmeier H, Marsh J, Bacigalupo A, Locasciulli A, *et al.* Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2007;109(7):2794-6.

Storb R, Doney KC, Thomas ED, Appelbaum F, Buckner CD, Clift RA, *et al.* Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. *Blood* 1982;59(2):236-46.

Storb R, Prentice RL, Banaji M, Witherspoon RP, Sullivan KM, Stewart P, *et al.* Marrow transplantation from HLA-identical siblings for treatment of aplastic anemia: is exposure to marrow donor blood products 24 hours before high-dose cyclophosphamide needed for successful engraftment? *Blood* 1983;61(4):672-5.

Storb R, Deeg HJ, Farewell V, Doney K, Appelbaum F, Beatty P, *et al.* Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986;68(1):119-25.

Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Doney K, Appelbaum F, Beatty P, *et al.* Graft-versus-host disease prevention by methotrexate combined with cyclosporin compared to methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anaemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Br J Haematol* 1989;72(4):567-72.

Storb R, Sanders JE, Pepe M, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, *et al.* Graft-versus-host disease prophylaxis with methotrexate/cyclosporine in children with severe aplastic anemia treated

with cyclophosphamide and HLA-identical marrow grafts. *Blood* 1991;78(4):1144-5.

Storb R, Etzioni R, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, Bensinger W, *et al.* Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994;84(3):941-9.

Storb R, Leisenring W, Deeg HJ, Anasetti C, Appelbaum F, Bensinger W, *et al.* Long-term follow-up of a randomized trial of graft-versus-host disease prevention by methotrexate/cyclosporine versus methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anemia. *Blood* 1994;83(9):2749-50.

Storb R, Leisenring W, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, Bensinger WI, *et al.* Long-term follow-up of allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia conditioned by cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin. *Blood* 1997;89(10):3890-1.

Stucki A, Leisenring W, Sandmaier BM, Sanders J, Anasetti C, Storb R. Decreased rejection and improved survival of first and second marrow transplants for severe aplastic anemia (a 26-year retrospective analysis). *Blood* 1998;92(8):2742-9.

Tchernia G, Delaunay J. Anémie de Blackfan-Diamond. Paris: Encyclopédie Orphanet; 2003.

Teramura M, Kobayashi S, Iwabe K, Yoshinaga K, Mizoguchi H. Mechanism of action of antithymocyte globulin in the treatment of aplastic anaemia: in vitro evidence for the presence of immunosuppressive mechanism. *Br J Haematol* 1997;96(1):80-4.

Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, *et al.* Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood* 2007;110(6):1756-61.

Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1988;69(3):413-8.

Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Signer E, Stebler GC, Speck B. Morphology in patients with severe aplastic anemia treated with antilymphocyte globulin. *Blood* 1992;80(2):337-45.

Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Speck B. Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* 1994;12(3-4):167-75.

Tichelli A, Passweg J, Nissen C, Bargetzi M, Hoffmann T, Wodnar-Filipowicz A, *et al.* Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1998;100(2):393-400.

Tichelli A, Socié G, Henry-Amar M, Marsh J, Passweg J, Schrezenmeier H, *et al.* Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Ann Intern Med* 1999;130(3):193-201.

Tichelli A, Socié G, Marsh J, Barge R, Frickhofen N, McCann S, *et al.* Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Intern Med* 2002;137(3):164-72.

- Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, Plante M, Nunez O, Dunbar CE, *et al.* High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9241):1554-9.
- Tisdale JF, Dunn DE, Maciejewski J. Cyclophosphamide and other new agents for the treatment of severe aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37(1):102-9.
- Tisdale JF, Maciejewski JP, Nunez O, Rosenfeld SJ, Young NS. Late complications following treatment for severe aplastic anemia (SAA) with high-dose cyclophosphamide (Cy): follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100(13):4668-70.
- Tooze JA, Saso R, Marsh JC, Papadopoulos A, Pulford K, Gordon-Smith EC. The novel monoclonal antibody By114 helps detect the early emergence of a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in aplastic anemia. *Exp Hematol* 1995;23(14):1484-91.
- Uwai M, Kanai N, Hatake K, Saito K, Miura Y. Effects of haemopoietic growth factors for aplastic anaemia. *Lancet* 1994;344(8924):756-7.
- Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's riddle, restated. *Blood* 1992;79(6):1385-92.
- Young NS, Alter BP. *Aplastic anemia acquired and inherited*. Philadelphia: Saunders WB; 1994.
- Young NS, Barrett AJ. The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995;85(12):3367-77.
- Young NS, Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Nistico A, Brown KE, *et al.* The pathophysiology of acquired aplastic anemia. Ontogeny of hematopoiesis aplastic anemia. International workshop Paris April 3-6, 1995. *Colloques INSERM* 1995;235:201.
- Young NS. Aplastic anaemia. *Lancet* 1995;346(8969):228-32.
- Young NS. Immune pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:55-9.
- Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997;336(19):1365-72.
- Young NS. Autoimmunity and its treatment in aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1997;126(2):166-8.
- Young NS. Acquired aplastic anemia. *JAMA* 1999;282(3):271-8.
- Young NS. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37(1):3-14.
- Young NS. Introduction: acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37(1):2.
- Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002;136(7):534-46.
- Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108(8):2509-19.
- Zeng W, Nakao S, Takamatsu H, Yachie A, Takami A, Kondo Y, *et al.* Characterization of T-cell repertoire of the bone marrow in immune-mediated aplastic anemia: evidence for the involvement of antigen-driven T-cell response in cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood* 1999;93(9):3008-16.

Achevé d'imprimer en xxxxxx  
Imprimerie moderne de l'Est  
Dépôt légal Mois aaaa



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)