

Aplasie Medullaire

Une petite histoire

- Maladie initialement décrite par le Dr Paul Ehrlich en 1888
- Le cas décrit était celui d'une jeune femme décédée abruptement de saignement, d'anémie et de fièvre ; elle avait une moelle très pauvre.

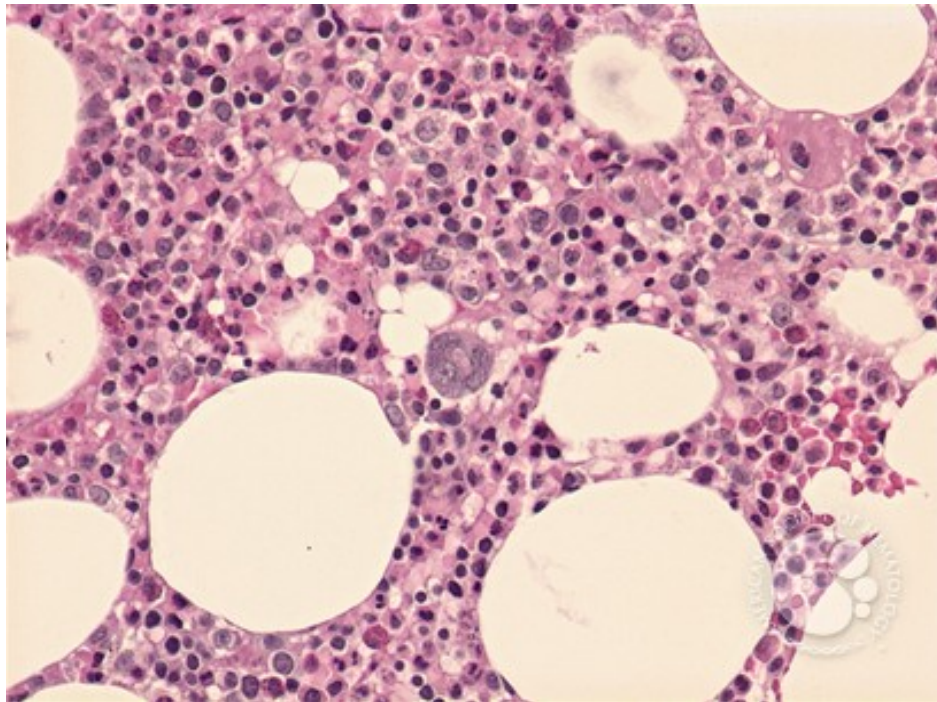
Dr Paul Erhlich



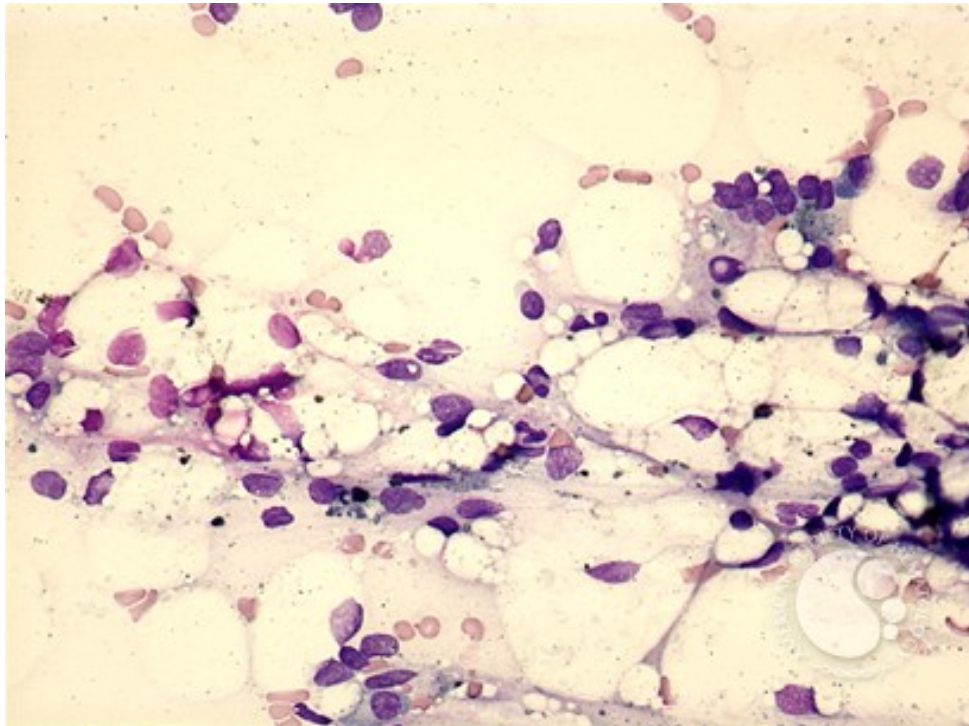
- Né 14 mars 1854 en Prussie, décédé le 20 août 1915 en Allemagne
- A reçu le prix Nobel de Médecine en 1908 pour ses recherches en immunologie
- Prix partagé avec Ilya Mechnikov (1845-1916)

- Au moment où le Dr Erhlich a décrit le premier cas d'aplasie médullaire, il n'y avait pas de transfusions sanguines
- L'arrivée des transfusions a aidé à prolonger la survie des patients mais inexorablement, les patients mourraient d'anémie, d'infection ou de saignement.

Moelle normale



Aplasie médullaire



- On distingue 2 types d'aplasie médullaire:
 - Aplasie dite primaire, la plus fréquente
 - Aplasie dite secondaire, ou en lien avec d'autres pathologies telles Fanconi, Dyskératose congénitale, exposition à des toxines, des radiations
 - Les aplasies secondaires ne sont pas traitées de la même façon.

Aplasie primaire

- Il s'agit d'une maladie autoimmune
- Incidence de 2 cas par million de population; plus élevé dans le sud-est asiatique (6 par million)
- Due à une attaque dérégulée des lymphocytes contre les cellules progénitrices/cellules souches hématopoïétiques

Sévérité: 3 grades

- **Non Sévère**
- **Sévère:** cellularité médullaire $< 25\%$ pour l'âge, neutrophiles < 500 , plaquettes < 20 , réticulocytes < 60
- **Très sévère:** idem à sévère, mais neutro < 200
- *Les maladies non sévères peuvent être observées, sans traitement.*

- Dès 1959, un traitement à base d'androgène fut démontré comme étant efficace pour stimuler l'érythropoïèse.
- Et sur cette idée...

BLOOD

The Journal of Hematology

VOL. XL, NO. 2

AUGUST 1972

The Mortality of Acquired Aplastic Anemia in Children

By Frederick P. Li, Blanche P. Alter, and David G. Nathan

- Une publication dans le journal Blood en 1972 montre que entre 1958 et 1970, 58 patients furent traités au Children's Hospital Medical Center de Boston pour une aplasie médullaire.
- Les patients ont été traités avec des corticostéroïdes, des androgènes et des soins de support usuels
- La survie médiane alors était de 6 mois seulement; 62% des patients sont décédés en moins d'un an.

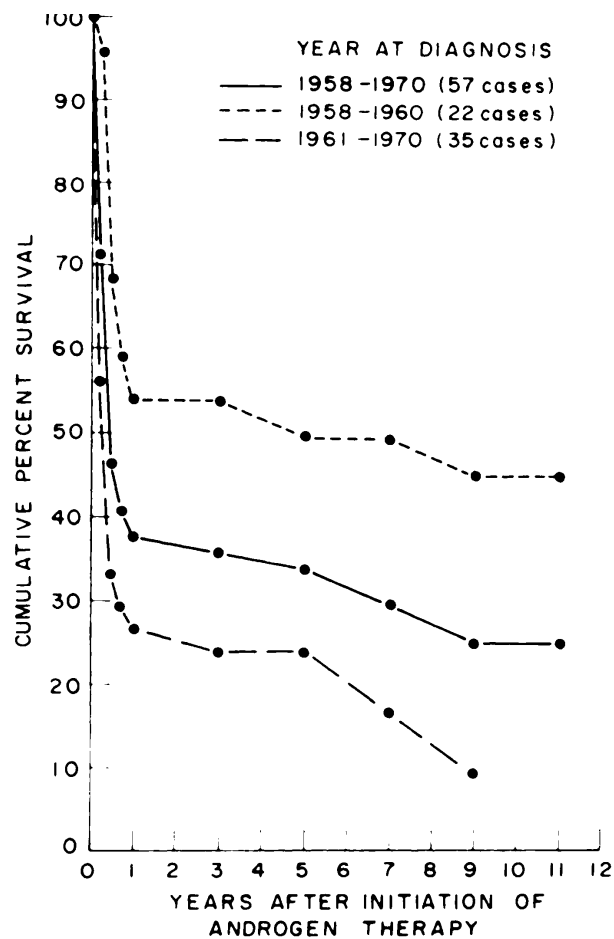
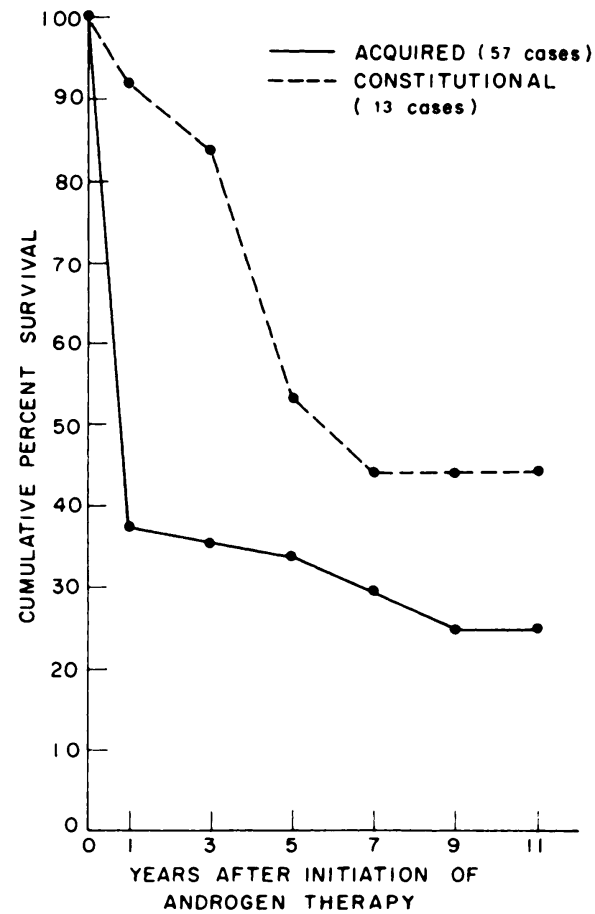


Fig. 2. Survival after initiation of androgen therapy for all patients, for cases diagnosed 1958-60 and those diagnosed 1961-70.

Fig. 6. Survival after initiation of androgen therapy for patients with acquired and with constitutional aplastic anemia, Children's Hospital Medical Center, 1958-1970.



- De cette cohorte, lors de la publication en 1972, 71% des patients étaient décédés, 26% étaient toujours vivants et 3% étaient perdus au suivi

NEJM, 1977

**SUPPRESSION OF ERYTHROID-COLONY FORMATION BY LYMPHOCYTES FROM PATIENTS
WITH APLASTIC ANEMIA**

**RONALD HOFFMAN, M.D., ESMAIL D. ZANJANI, PH.D., JOHN D. LUTTON, PH.D., RALPH ZALUSKY, M.D.,
AND LOUIS R. WASSERMAN, M.D.**

- Lymphocytes de 7 patients souffrant d'aplasie médullaire
- Mêlés à des cellules de moelle normale de donneurs sains
- En augmentant la quantité de lymphocytes sur la moelle normale, on observe une diminution de la croissance chez 5 des 7 patients

Table 3. Effect of Peripheral Blood Lymphocytes from Normal Bone-Marrow Donors and Patients with Aplastic Anemia on Erythroid-Colony Formation by Normal Human Bone-Marrow Cells in Response to 2 IU of Erythropoietin in Vitro.*

SUBJECTS	ERYTHROID COLONIES/ 6×10^5 BONE-MARROW CELLS AT LYMPHOCYTE CONCENTRATION INDICATED †				
	0.5×10^5 cells	1×10^5 cells	2×10^5 cells	4×10^5 cells	6×10^5 cells
Normal donors	246±14	296±21	317±31	374±16	287±22
Transfused patients	293±12	272±42	‡	363±54	297±18
Case 1	255±10	205±30	44±5	22±6	12±4
Case 2	374±28	497±60	291±30	282±87	‡
Case 3	15±5	20±3	‡	48±4	12±3
Case 4	72±14	84±18	78±12	50±16	‡
Case 5	293±47	286±32	218±21	197±34	203±48
Case 6	250±26	275±32	279±18	80±14	20±4
Case 7	110±13	95±21	27±3	‡	‡

*No erythroid colonies were formed by normal marrow at lymphocyte concentration of 0.5 - 6.0×10^5 cells in the absence of erythropoietin (see footnote † to Table 2). In the presence of 2 IU of Ep, however, 206 ± 14 were formed. This value represents the mean $\pm$ 1 SEM of all marrow specimens (23) used in these studies.

†Each value represents mean $\pm$ 1 SEM of the mean for either of duplicate cultures (Cases 4 & 7) or for duplicate cultures in all studies.

‡Not determined.

La question qui tue

- Le problème est-il dans la cellule souche, qui est fondamentalement malade, ou dans l'environnement qui l'attaque?

BLOOD

The Journal of Hematology

VOL. 43. NO. 2

FEBRUARY 1974

Allogeneic Marrow Grafting for Treatment of Aplastic Anemia

By R. Storb, E.D. Thomas, C.D. Buckner, R.A. Clift, F.L. Johnson,
A. Fefer, H. Glucksberg, E.R. Giblett, K.G. Lerner, and P. Neiman

- 24 patients avec aplasie médullaire
- Échec au traitement standard à 2-24 mois
- Traités avec greffe familiale, conditionnement Cyclophosphamide ou TBI
- 3 patients avec décès très précoce
- 21 patients avec prise du greffon
- 11 / 24 patients (46%) vivants à 5 mois et plus, dont 10 ayant repris une vie normale

Blood, 1979

**A Prospective Study of Androgens and Bone
Marrow Transplantation for Treatment
of Severe Aplastic Anemia**

By Bruce M. Camitta, E. Donnall Thomas, David G. Nathan,
Robert P. Gale, Kenneth J. Kopecky, Joel M. Rapoport, George Santos,
E. C. Gordon-Smith, and Rainer Storb

- Etude prospective de patients recrutés entre 1974 et 1977
- Traités par greffe si donneur familial (47), ou androgènes en l'absence de donneur ou refus de greffe (63)
- Aucun patient traité avec immunosupresseur seul

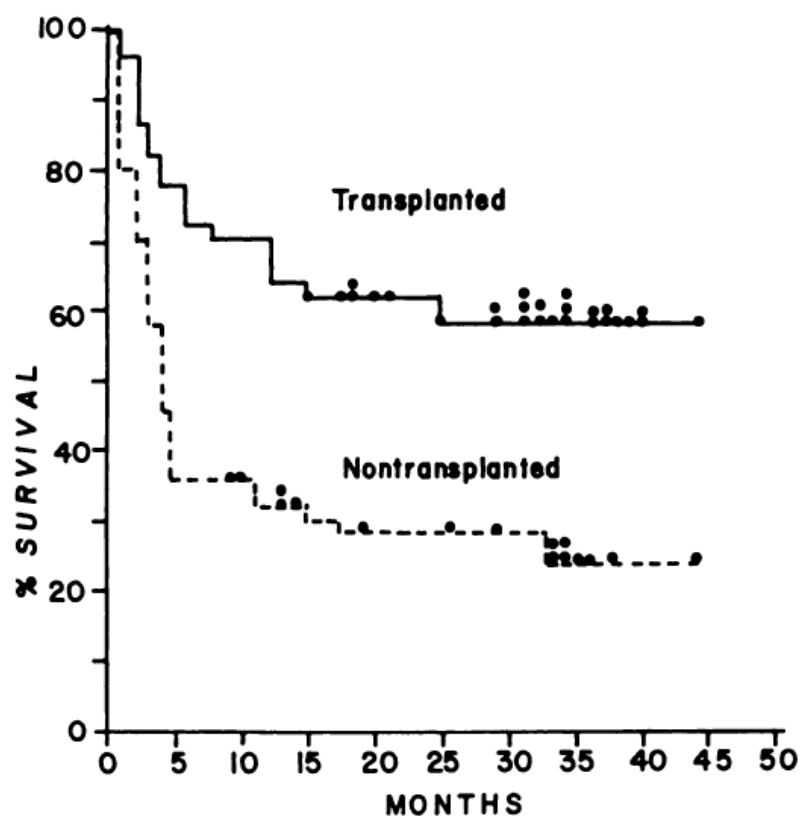


Fig. 2. Kaplan-Meier product limit estimates of percentage surviving for the pooled three nontransplantation groups of patients and for the patients given marrow transplants.

Quelques petits points

- Les patients avec aplasie primaire avaient une meilleure survie que les autres
- En greffe, les patients jeunes avaient une meilleure survie que les plus âgés, et les hommes plus que les femmes
- Le risque de rejet est bien réel, mais est directement proportionnel à la quantité de cellules infusées
- Et les androgènes ne sont pas un très bon traitement

British Journal of Haematology, 1979, **42**, 371-380.

Effect of Antilymphocyte Globulin on Granulocyte Precursors in Aplastic Anaemia

A. FAILLE, A. J. BARRETT, N. BALITRAND, F. KETELS, E. GLUCKMAN AND Y. NAJEAN

Hôpital Saint-Louis, Paris, France

- 22 patients (âge moyen 22 ans) avec aplasie sévère réfractaire aux androgènes, référés à l'hôpital St-Louis entre février 1976 et octobre 1977
- Tous les patients ont reçu de l'ALT 15mg/kg/jour x 5 jours, et les androgènes ont été poursuivis
- Etude évaluant l'effet in vitro (serum du patient sur des cellules normales en culture), in vivo (réponse au traitement) et relation entre les 2

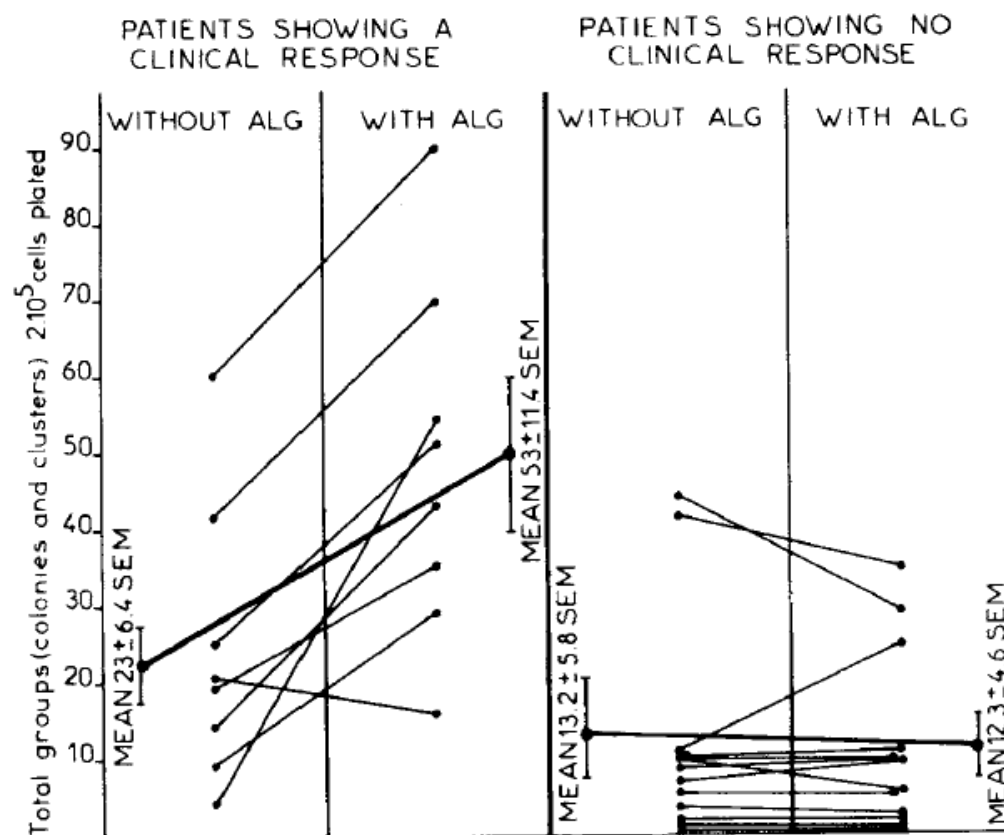


FIG 1. Incubation of aplastic bone marrow with ALG. Points represent mean values for total aggregates in triplicate cultures.

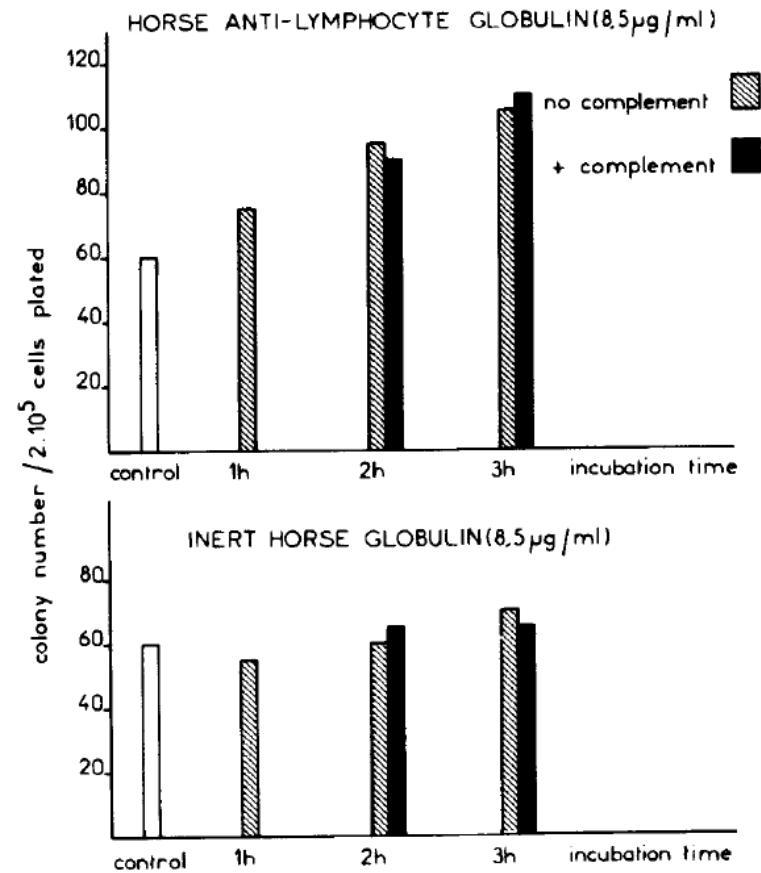


FIG 2. Effect of ALG incubation on normal bone marrow CFU-C. Typical experiment showing rise in colony numbers with increasing exposure time of bone marrow to ALG.

TABLE II. Summary of *in vitro* and *in vivo* studies in responding and non-responding patients

Case No.	ALG stimulation	Change in BM CFU-C after ALG treatment‡	Serum inhibitors	Clinical response	Follow-up (A=alive, D=dead)
1	+	+	+	+	A > 1 year
2	—	—	+	+	A > 1 year
3	+	+	+	+	A > 1 year
4*	NT	+	—	+	A > 6 months
5	+	+	NT	+	A > 3 months
6	+	+	+	+	A > 1 year
7	+	+	+	+	A > 1 year
8	+	—	+	+	A > 9 months
9*	+	+	NT	+	A > 6 months
Non-responding patients					
10	—	—	—	—	A > 2 months
11	—	—	—	—	D 4 months
12	+	—	—	—	†
13	—	—	—	—	D 70 d
14	—	—	—	—	D 6 months
15	—	+	—	—	D 6 months
16	—	o	+	—	D 30 d
17	—	NT	NT	—	D 70 d
18	NT	o	+	—	A 3 months
19	—	—	—	—	D 3 months
20	—	o	NT	—	D 75 d
21	—	+	NT	—	D 3 months
22	—	—	NT	—	D 60 d

* Patients shown in Fig 5.

† Had a bone-marrow transplant after failure of ALG treatment.

‡ + = Increase in CFU-C content after treatment compared to pretreatment values.

— = Decrease in CFU-C content after treatment compared to pretreatment values. o = No change after treatment. NT = Not tested.

Conclusion

- Une incubation de la moelle normale ou d'une moelle aplasique avec de l'ALG mène à une augmentation des colonies
- L'ALG a clairement un effet thérapeutique dans le traitement de l'aplasie médullaire

British Journal of Haematology, 1982, **51**, 541–550

Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia

REPORT OF THE EUROPEAN GROUP OF BONE MARROW TRANSPLANT (EGBMT)*;
MANUSCRIPT PREPARED BY E. GLUCKMAN¹, A. DEVERGIE¹, A. POROS² AND
P. DEGOULET³ ¹*Bone Marrow Transplant Unit, Department of Haematology, Hôpital
Saint-Louis, Paris, France, ²Fellow from the Agence Internationale de l'Energie
Atomique, Hungary, and ³Département d'Informatique Médicale, U.E.R.
Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

- 170 cas dans 14 centres, recrutés de 1974 à 1980
- Tx avec
 - ATG seul
 - ATG et infusion moelle haploidentique
 - Stéroïdes

- Survie à un an 62.7%
- Pas de différence entre les 3 groupes
- Une reconstitution partielle ou complète ne semblait pas avoir d'impact sur la survie
- Par contre, chez les patients sans amélioration, survie à un an de 27%
- Âge, sexe et étiologie n'ont pas démontré avoir d'impact sur la survie

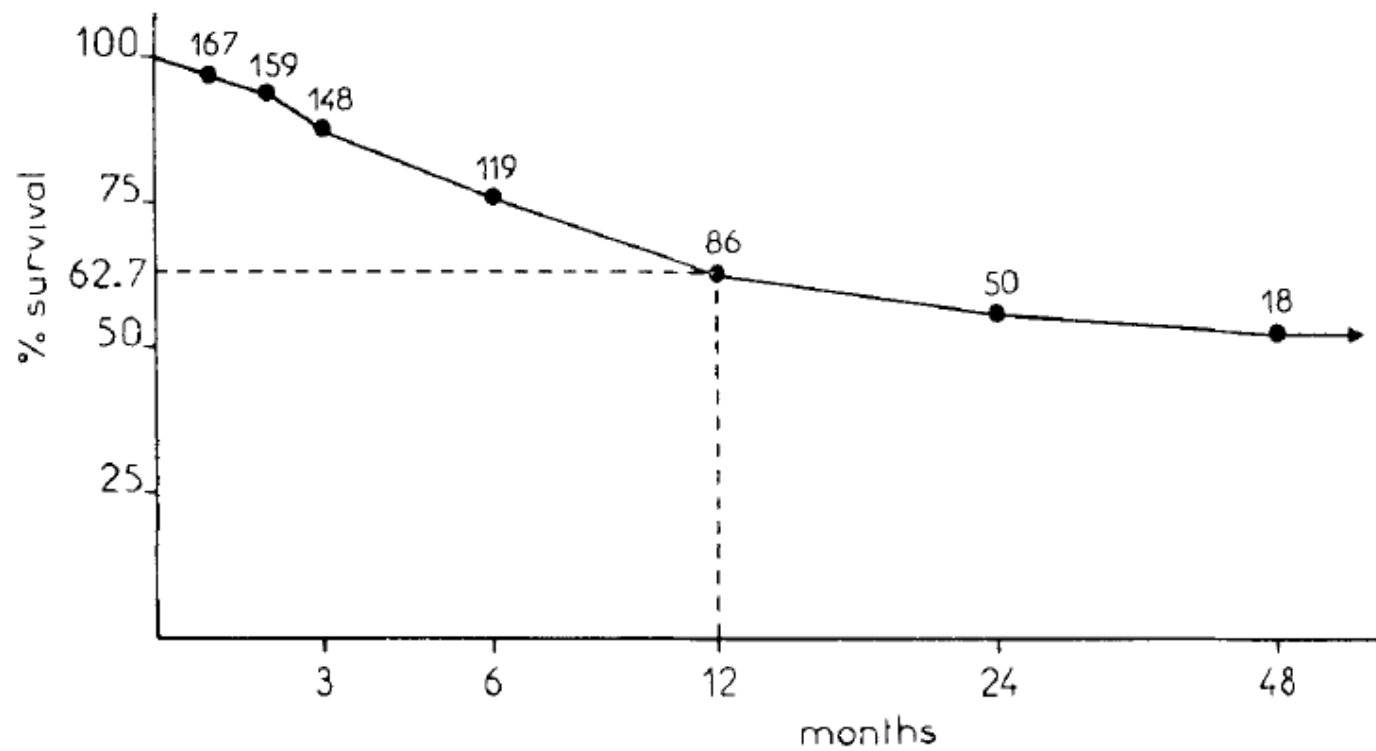


Fig 1. Overall survival after immunosuppression in 170 patients with severe aplastic anaemia.

Boston, 1961-1970

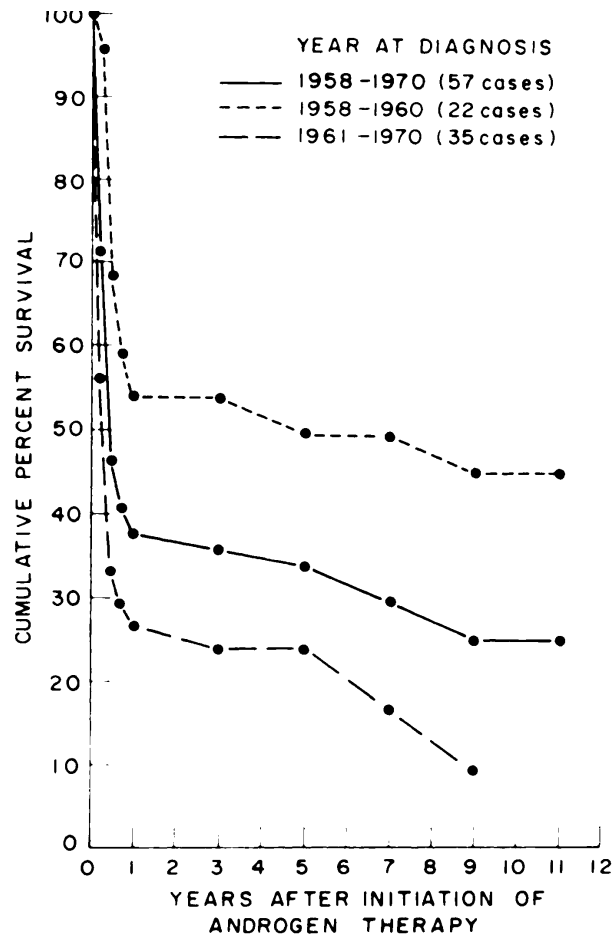


Fig. 2. Survival after initiation of androgen therapy for all patients, for cases diagnosed 1958-60 and those diagnosed 1961-70.

British Journal of Haematology, 1988, 70, 177–182

Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT* SAA Working Party

A. BACIGALUPO, J. HOWS, E. GLUCKMAN, C. NISSEN, J. MARSH, M. T. VAN LINT, M. CONGIU, M. M. DE PLANQUE, P. ERNST, S. MCCANN, A. RAGAVASHAR, N. FRICKHOFEN, A. WURSCH, A. M. MARMONT AND E. C. GORDON-SMITH *for the EBMT* Working Party on Severe Aplastic Anaemia*

Received 1 December 1987; accepted for publication 28 March 1988

- Patients du registre *Severe Aplastic Anemia (SAA)* du *European Bone Marrow Transplantation Group (EBMT)*, traités entre 1981 et 1986
- Comparaison entre groupe greffe familiale (218) et immunosuppression (ATG seul ou en combinaison, 291)
- Distinction entre sévère (0.2-0.5 neutrophiles) et très sévère (< 0.2)

Table I. Clinical data of 509 SAA patients

	No of patients			<i>P</i>
	BMT	IS	Total	
All patients	218	291	509	
PMN <0.2	111	100	211*	
0.2-0.5	61	96	157	0.0006
>0.5	45	92	137	
Haemorrhage: No	73	101	174	
Yes	60	96	156	0.5
Infections: Yes	102	194	296	
No	112	94	206	0.00006
Age (yr): 0-20	134	115	249	
21-50	77	130	207	0.0003
Sex: males	135	162	297	
females	82	126	208	0.2
Dx/Tx days: 0-30	19	90	109	
31-90	76	86	162	
>90	101	97	198	0.0001
Aetiology: Idiopathic	138	205	343	
Hepatitis	34	34	68	
Drug induced	12	35	47	0.03
Previous treatment: No	66	98	164	
Andr or Pred	59	104	163	
IS	47		47	0.0001
Other	21	32	53	

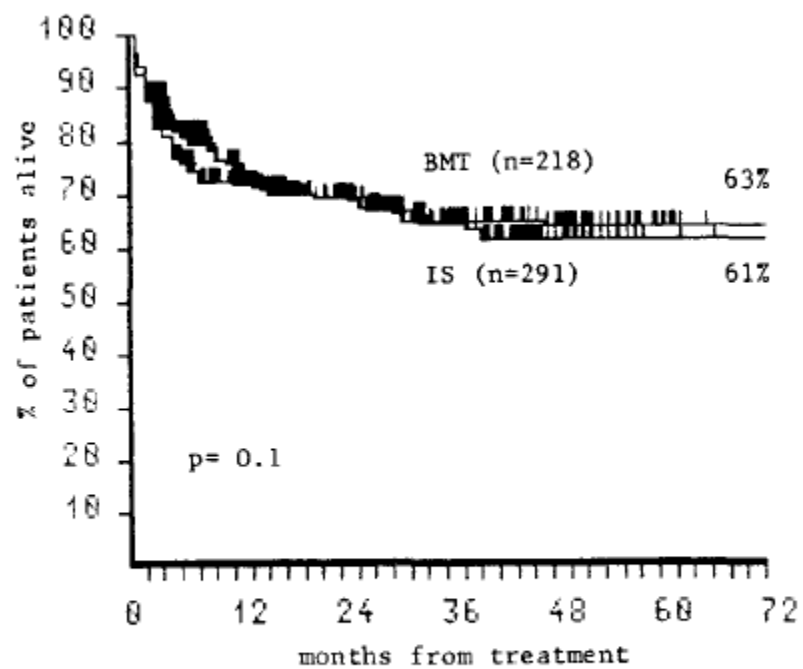


Fig 1. Overall survival of 509 SAA patients treated with BMT ($n=218$) or IS ($n=291$). No difference is seen.

- Cependant, 2 facteurs semblent avoir un impact sur la réponse au traitement
 - L'âge
 - La sévérité de la maladie (la neutropénie)

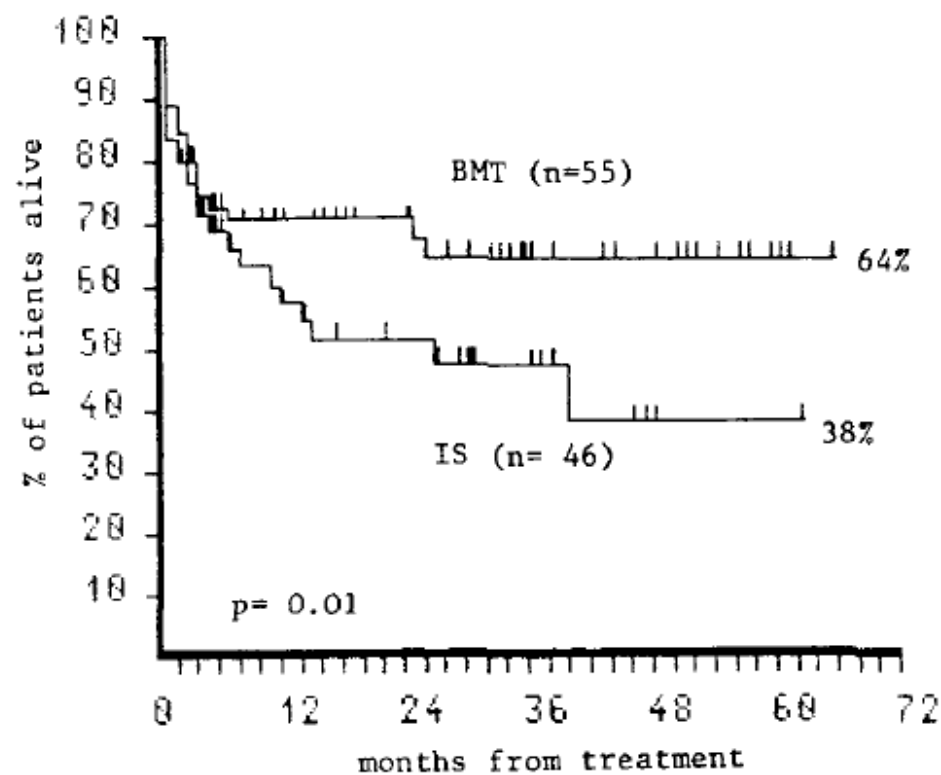


Fig 2. Survival of patients under 20 years of age and with less than $0.2 \times 10^9/l$ granulocytes. A clear advantage of BMT is seen over IS ($P=0.01$).

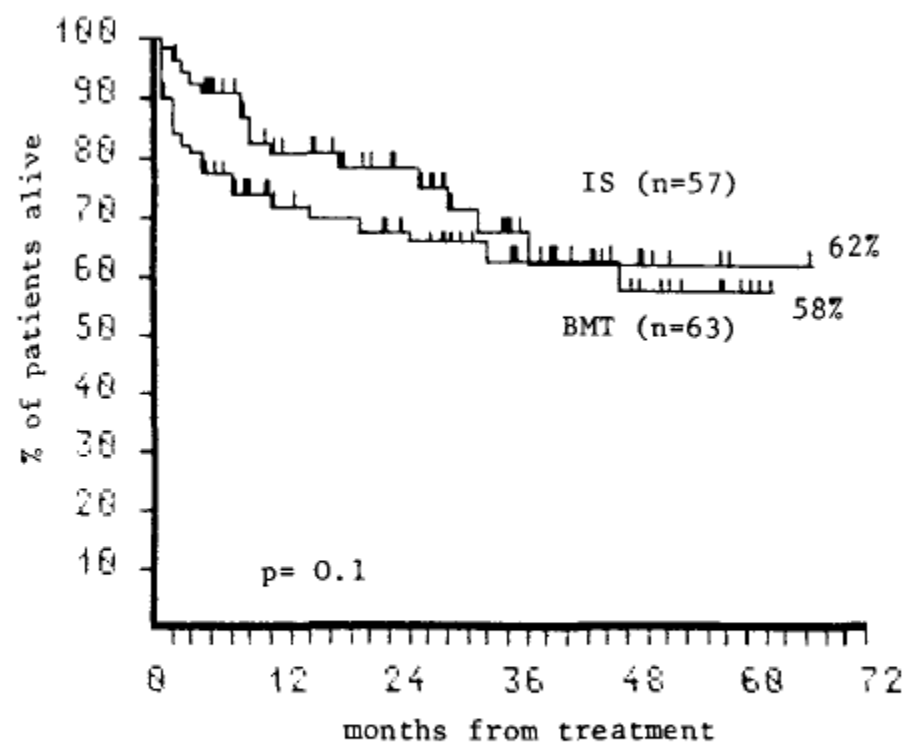


Fig 3. Survival of patients under 20 years of age and with more than $0.2 \times 10^9/l$ granulocytes. No significant difference exists between the two treatments ($P=0.1$).

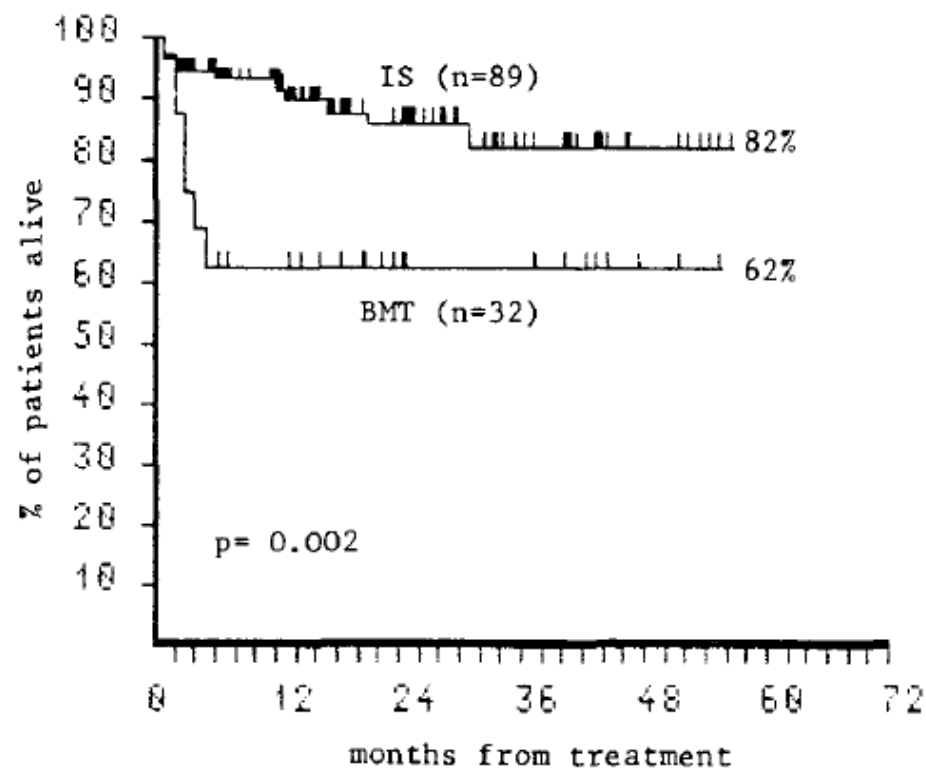


Fig 4. Survival of patients over the age of 20 and with more than $0.2 \times 10^9/l$ granulocytes. IS produces a survival of 82%, superior to what is seen with BMT ($P=0.002$).

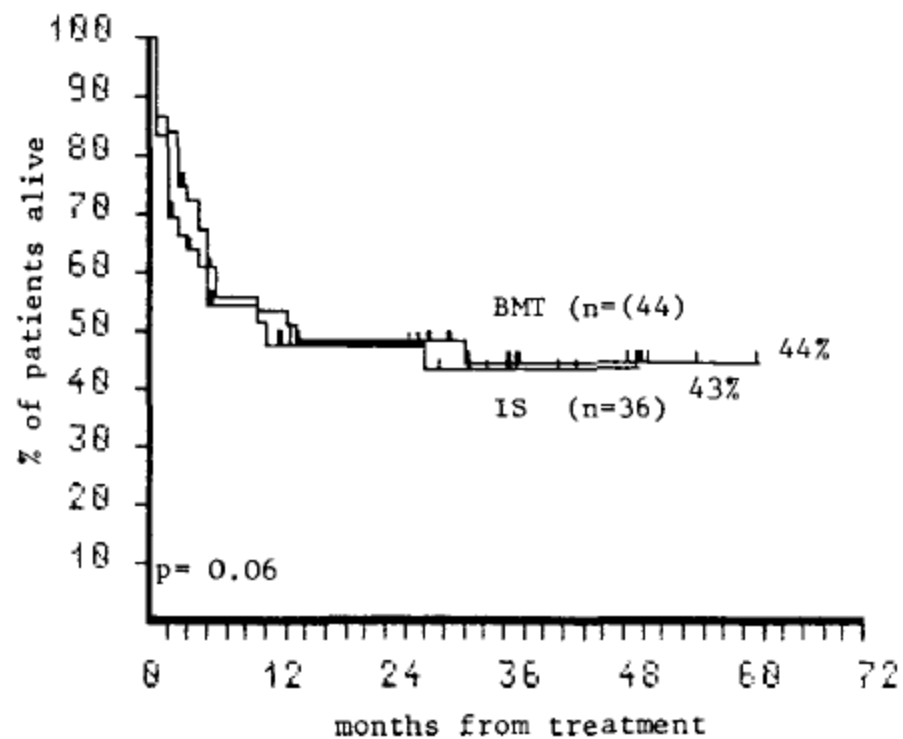


Fig 5. Survival of patients over the age of 20 and with less than $0.2 \times 10^9/l$ granulocytes. No difference in survival can be detected.

Moins de 20 ans et maladie tres severe	Greffe > IS (64 vs 38%)	
Plus de 20 ans et maladie severe	IS > greffe (82 vs 62%)	Les jeunes patients repondent mieux au traitement, quel qu'il soit
Moins de 20 ans et maladie severe	IS = greffe, 60%	Les deux traitements sont de bons traitements
Plus de 20 ans et maladie tres severe	IS = greffe, 44%	

Conclusion

- L'immunosuppression est une option thérapeutique valable pour le traitement de l'aplasie médullaire
- L'âge et la sévérité de la maladie ont une influence importante sur le choix du traitement
- Il faut cependant souligner que ce n'est pas une étude randomisée, et que l'on compare 2 groupes un peu différents.

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

Volume 324

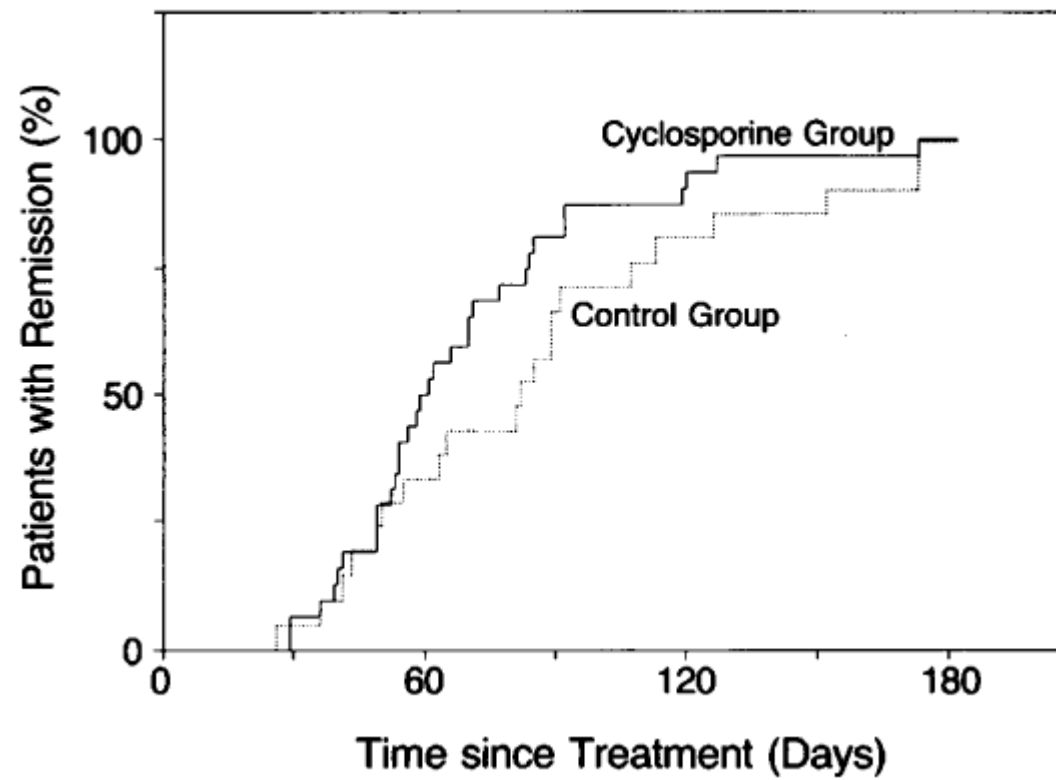
MAY 9, 1991

Number 19

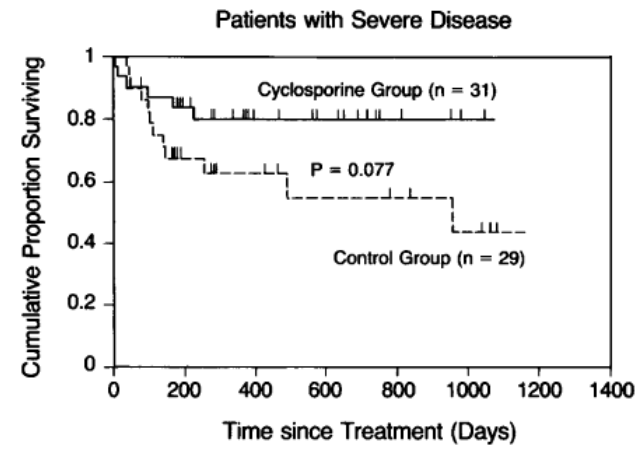
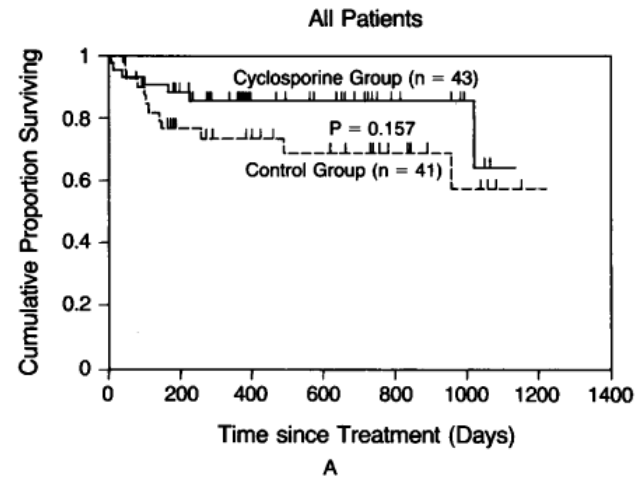
TREATMENT OF APLASTIC ANEMIA WITH ANTILYMPHOCYTE GLOBULIN AND METHYLPREDNISOLONE WITH OR WITHOUT CYCLOSPORINE

NORBERT FRICKHOFEN, M.D., JOACHIM P. KALTWASSER, M.D., HUBERT SCHREZENMEIER, M.D.,
ARUNA RAGHAVACHAR, M.D., HANS G. VOGT, M.D., FRIEDHELM HERRMANN, M.D., PH.D.,
MATHIAS FREUND, M.D., PETER MEUSERS, M.D., ABDUL SALAMA, M.D., AND HERMANN HEIMPEL, M.D.,
FOR THE GERMAN APLASTIC ANEMIA STUDY GROUP*

- Etude allemande visant à évaluer l'impact de la CSA dans le traitement de l'aplasie médullaire
- Les jeunes patients avec sAA et donneur familial étaient exclus
- Deux groupes sont comparés: ATG et methylprednisone, vs ATG-methylprednisone-cyclosporine



- 3 mois: 65 vs 38% de reponse
- 6 mois: 70 vs 46%
- 1 an: 72 vs 50%
- Rechute: du groupe de cyclosporine, excluant un patient avec problème hépatique, les patients ont rechuté après arrêt de la cyclosporine et la plupart ont démontré une dépendance à la cyclosporine



- Conclusion

- L'ajout de la cyclosporine est bénéfique pour les patients ne recevant pas de greffe de moelle osseuse
- Certains patients (25% au suivi de 10 ans) auront besoin de cyclosporine à long terme pour pouvoir maintenir leur bonne réponse.
- De nos jours, la cyclosporine est recommandée pour un minimum de 12 mois à pleine dose, suivi d'un sevrage lent

Suivi, 10 ans

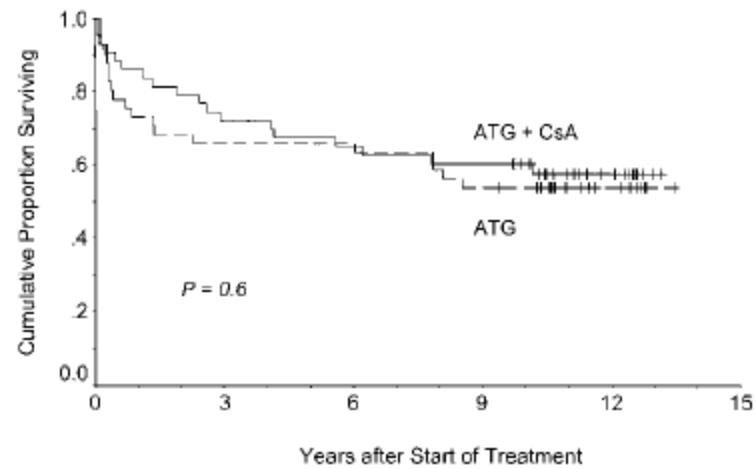


Figure 2. Overall survival. Patients treated with (ATG + CsA) or without CsA (ATG) had similar overall survival times.

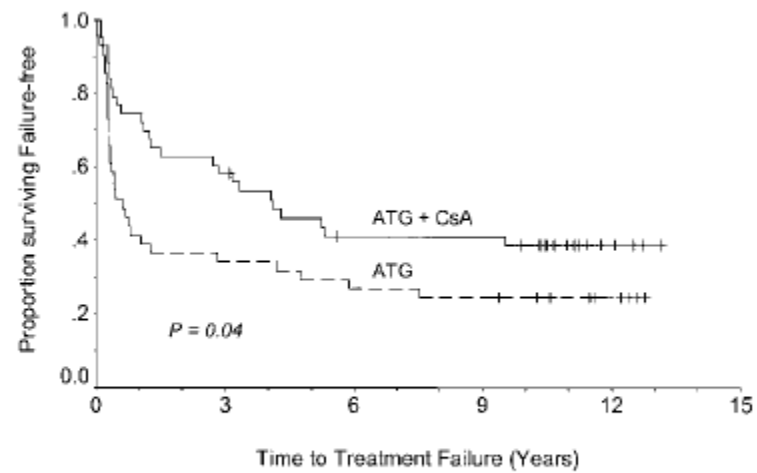


Figure 3. Failure-free survival. Patients treated with CsA (ATG + CsA) had longer failure-free survival times than patients treated without CsA (ATG).

- Les patients expérimentant une rechute après rémission complète pourront atteindre de nouveau une rémission spontanément ou en majorant la médication
- La cyclosporine a pu être arrêtée après 1.6 an (mediane)
- Il n'y a pas de difference de survie globale entre les 2 groupes, mais les reponses sont meilleures avec la CSA

Blood, 2000

CLINICAL OBSERVATIONS, INTERVENTIONS, AND THERAPEUTIC TRIALS

Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients

A. Bacigalupo, B. Bruno, P. Saracco, E. Di Bona, A. Locasciulli, F. Locatelli, A. Gabbas, C. Dufour, W. Arcese, G. Testi, G. Broccia, M. Carotenuto, P. Coser, T. Barbui, P. Leoni, and A. Ferster for the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO)

- 100 patients avec aplasie sévère traités avec ATG, 6-méthylprednisone, cyclosporine et G-CSF; âge médian 16 ans
- Un total de 77 patients répondent au traitement, 50 après un cycle d'ATG, 27 après 2 ou plus
- 48 auront une réponse complète et 29 auront une réponse partielle
- 95% de chances d'être indépendant des transfusions à 4 ans

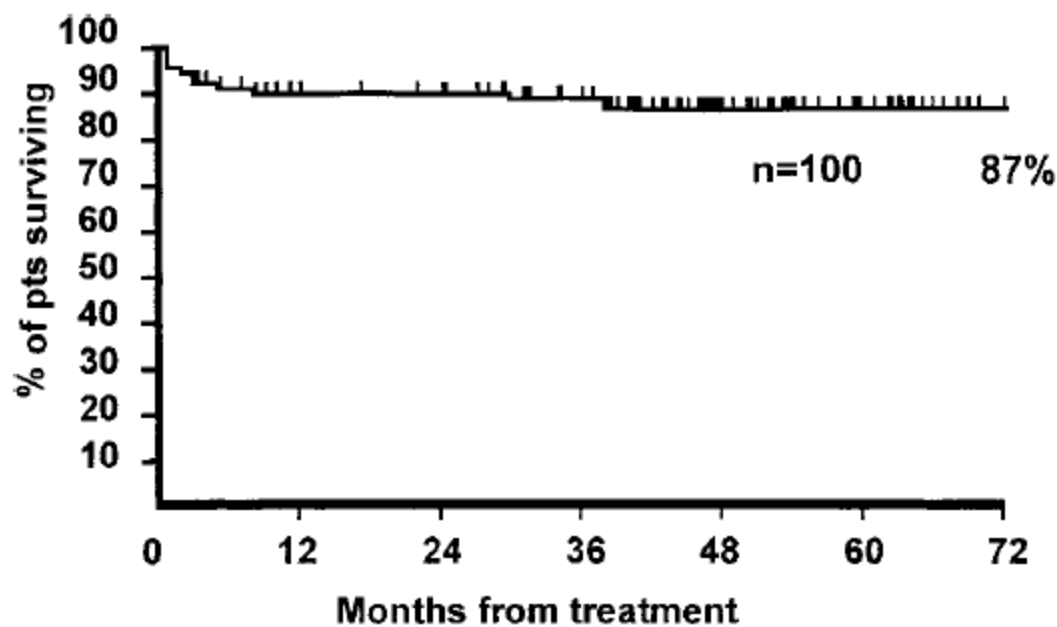


Figure 2. Actuarial survival of 100 patients. Patients with severe aplastic anemia were treated with antilymphocyte globulin (ALG), cyclosporin A (CyA), 6-methylprednisolone (6Mpred), and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).

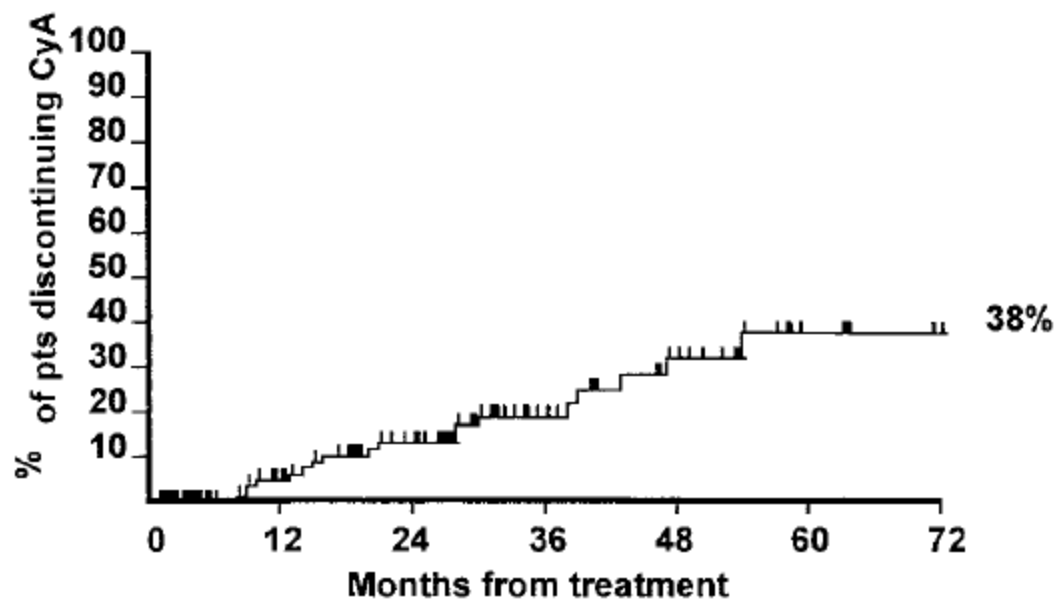


Figure 1. Actuarial probability of discontinuing cyclosporin A (CyA). Probability was 38% at 5 years, suggesting CyA dependence in many patients.

Blood, 1994

**Cyclophosphamide Combined With Antithymocyte Globulin in Preparation
for Allogeneic Marrow Transplants in Patients With Aplastic Anemia**

By Rainer Storb, Ruth Etzioni, Claudio Anasetti, Frederick R. Appelbaum, C. Dean Buckner, William Bensinger,
Eileen Bryant, Reginald Clift, H. Joachim Deeg, Kristine Doney, Mary Flowers, John Hansen,
Paul Martin, Margaret Pepe, George Sale, Jean Sanders, Jack Singer, Keith M. Sullivan,
E. Donnall Thomas, and Robert P. Witherspoon

- Série de 39 patients greffés à Seattle avec donneur familial; âge médian 24.5 ans
- Conditionnement avec cyclophosphamide et ATG
- Greffon médullaire
- 41% des patients ont déjà reçu une thérapie immunosuppressive

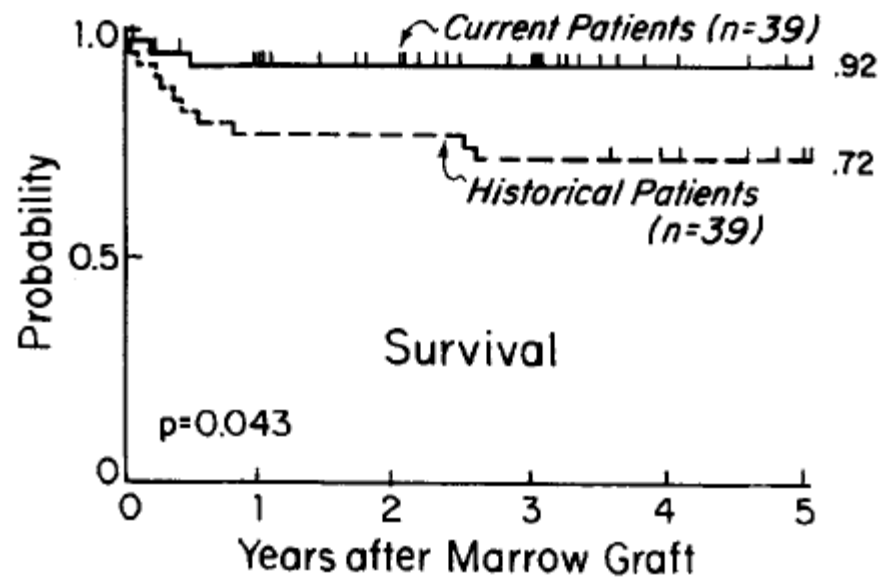
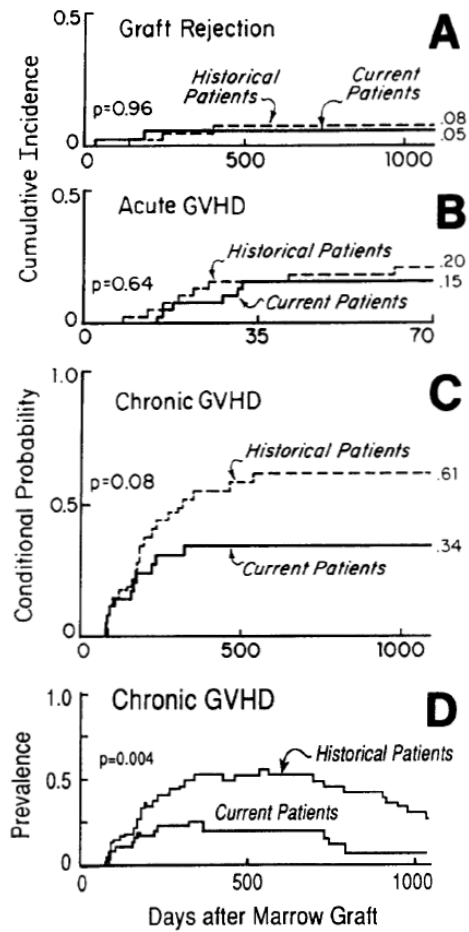
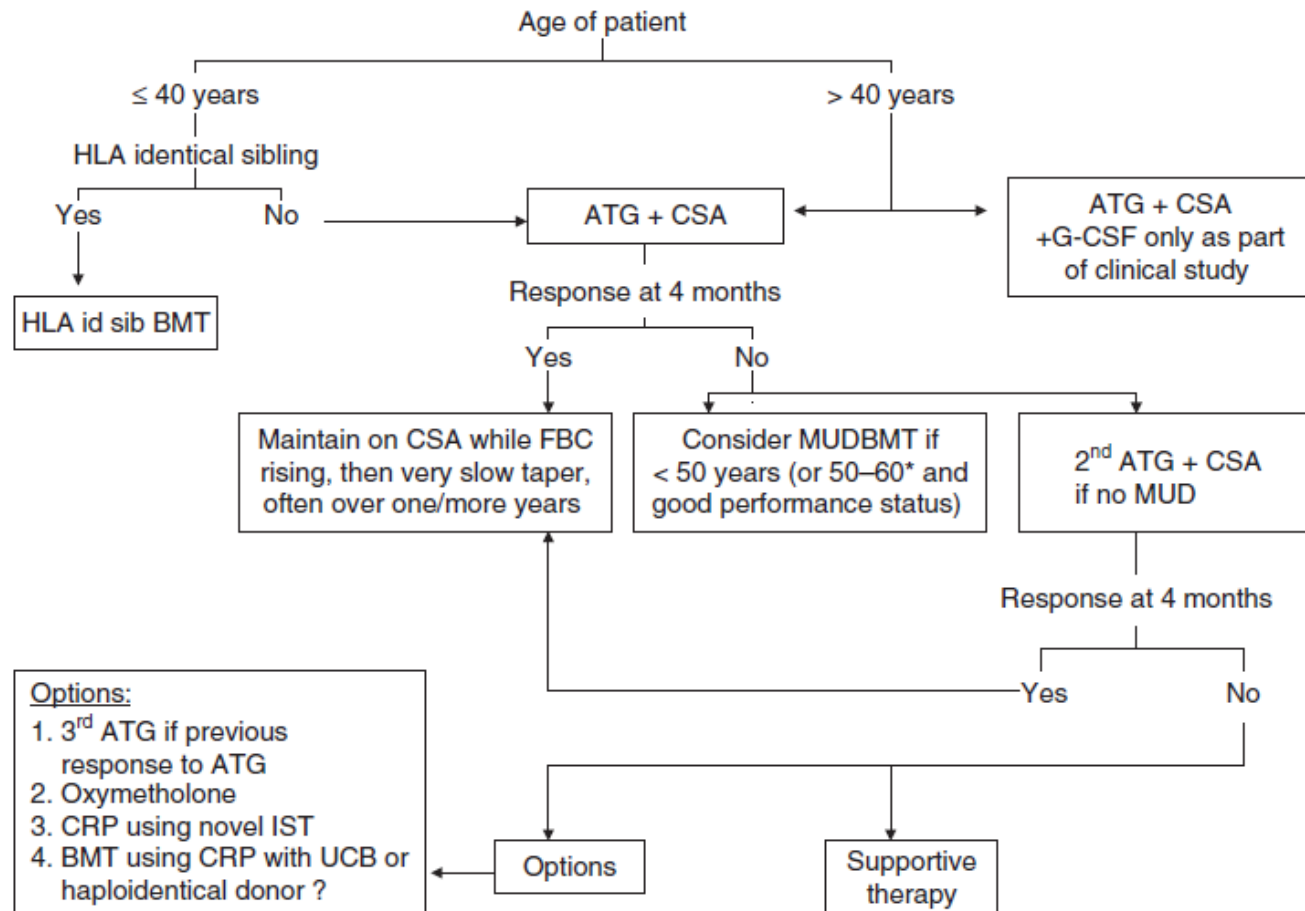


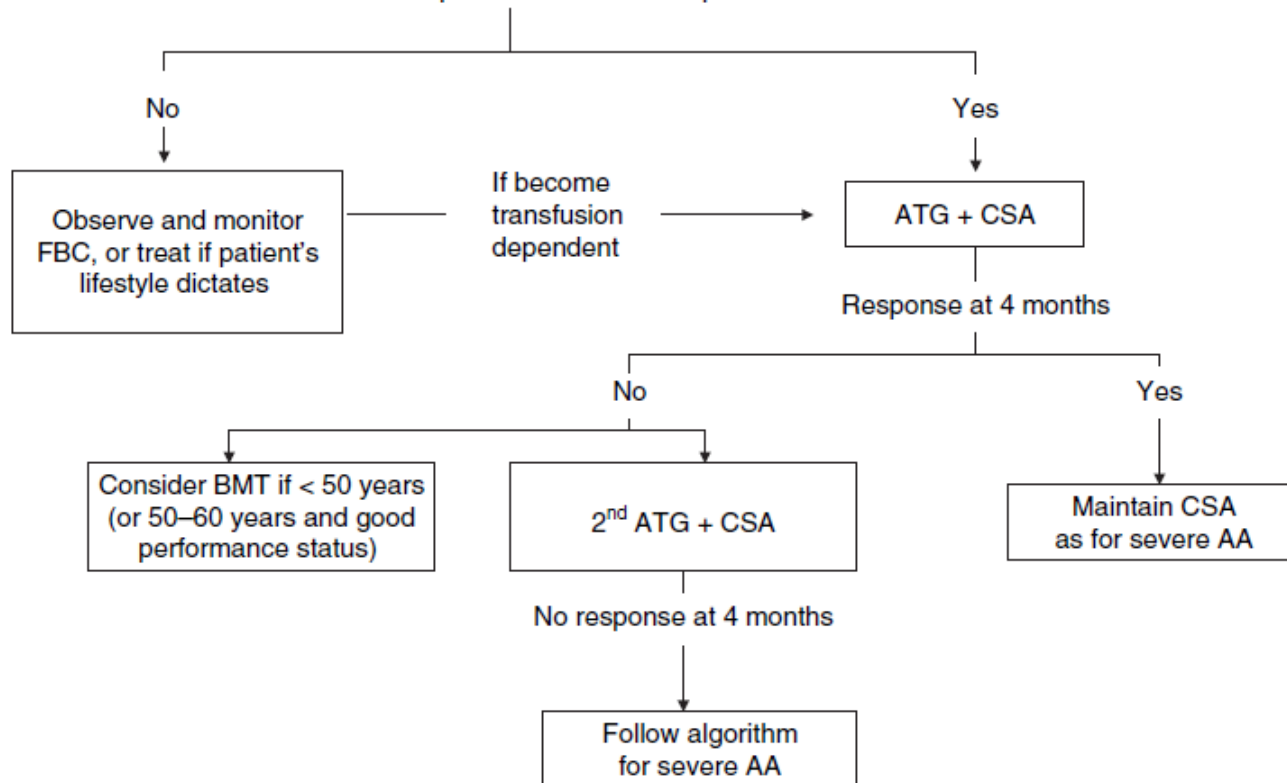
Fig 2. Survival of patients with aplastic anemia given HLA-identical marrow transplant and postgrafting immunosuppression with methotrexate/cyclosporine. Shown are data in 39 current patients conditioned with CY/ATG compared with 39 historical patients conditioned with CY alone. Sixty-two percent of the historical patients were given additional donor buffy-coat cell infusions. Tick marks indicate surviving patients. Data were analyzed as of September 15, 1993.



Grefe
ou
immunosuppresseurs?



1. Excluded inherited bone marrow failure syndrome
2. If disease progression to severe AA, follow algorithm for SAA
3. Red cell and/or platelet transfusion dependent



ORIGINAL ARTICLE

Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia

R Viollier¹, G Socié², A Tichelli³, A Bacigalupo⁴, ET Korthof⁵, J Marsh⁶, J Cornish⁷, P Ljungman⁸, R Oneto⁴, AN Békássy⁹, M Fuehrer¹⁰, S Maury¹¹, H Schrezenmeier¹², MT van Lint⁴, D Wojcik¹³, A Locasciulli¹⁴ and JR Passweg¹⁵, for the Working Party on Severe Aplastic Anemia (WPSAA) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

- Données du registre européen
- 480 patients
- Suivi médian 86 mois pour les patients greffés avant 1998, 13 mois pour les patients greffés après 1998
- Régimes de conditionnement variables

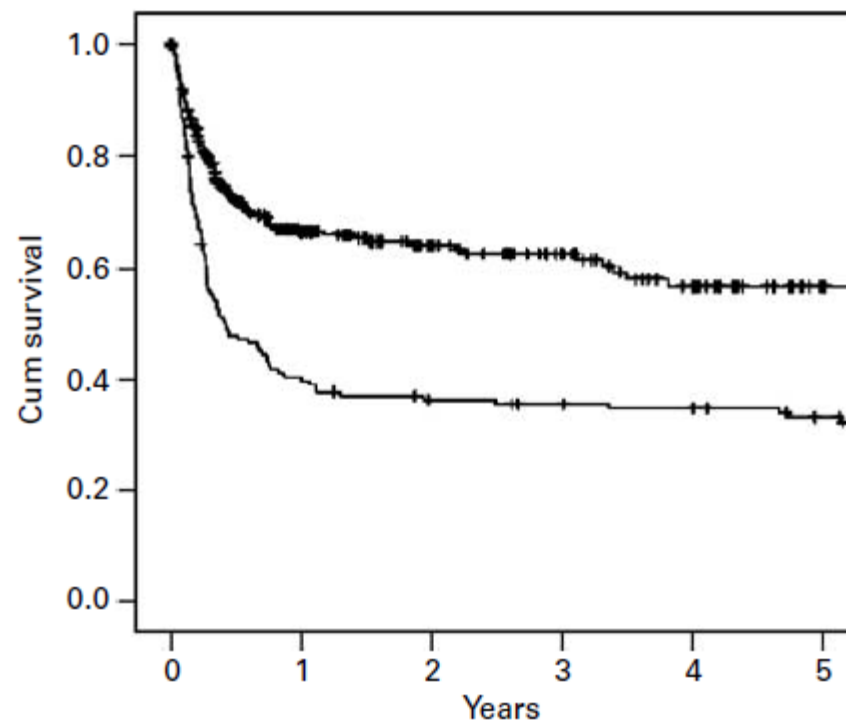


Figure 1 Five-year survival in recipients of unrelated donor transplants for severe aplastic anemia before and after 1998.

- Cependant, si 1998 présente un point tournant, ce n'est pas parce que les patients ont changé, car l'âge, le statut de performance, le match donneur-receveur n'ont pas changé

Table 2 Univariate outcomes

	<i>Before 1998</i>	<i>After 1998</i>	P
<i>N</i>	142	338	
Graft failure (proportion of patients with primary non-engraftment or secondary graft failure) (<i>n</i> , (%))	37/142 (26%)	38/338 (11%)	0.0001
Cumulative incidence of acute grade II–IV GvHD (%; 95% CI)	37 (30–45)	28 (23–33)	0.02
Chronic GvHD (proportion of patients alive at 100 days with any grade of cGvHD/patients at risk)	32/85 (38%)	53/245 (22%)	0.006
5-year overall survival (%; 95% CI)	32% (26–40)	57% (49–65)	0.001

Abbreviation: 95% CI = 95% confidence interval.

- On note une amélioration de la survie, la prise/ fonctionnement du greffon et du taux de GVH, qui est maintenant plus bas qu'auparavant.
- L'analyse statistique n'a pas permis de mettre en évidence un facteur isolé décisif
- **Les raisons sont probablement multiples:** meilleur match donneur-receveur, meilleur contrôle des infections, meilleur régime de conditionnement, meilleur contrôle de la GVH

Conclusion

- L'aplasie médullaire est passée, en un siècle, d'une maladie au taux de mortalité de 100%, à une maladie au taux de cure de plus de 70%
- L'aplasie médullaire a changé notre façon de penser l'hématologie, en distinguant les problèmes de cellules souches des problèmes immunologiques...
- ...et a largement contribué au développement de la greffe de moelle osseuse, qui fut appliquée à bien d'autres maladies par la suite