

Résultats du traitement de l'aplasie médullaire sévère acquise (AMS) par la ciclosporine

RM. Hamladji, R. Ahmed Nacer, N. Benya, F. Tensaout, N. Ait Amer

Service Hématologie – Greffe de Moelle Osseuse
Centre Pierre et Marie Curie - Alger

14^{ème} Congrès National Hématologie (SAHTS) 26 au 28 octobre 2017

- L'aplasie médullaire sévère acquise (AMS) = hémopathie non maligne qui peut être guérie par **l'allogreffe de CSH**
- Les patients non éligibles à l'allogreffe peuvent bénéficier d'un **traitement Immunosuppresseur** en raison du caractère auto immunitaire de cette hémopathie
- Les deux armes immunosuppressives majeures sont le **SAL et la ciclosporine** qui peuvent être utilisées isolément (Gluckman 1992) ou en association (Rosenfield 1995, Bacigalupo 1995)

**Le but de notre étude est d'évaluer
la réponse au traitement par
la ciclosporine seule**

Patients et Méthodes (I)

Avril 2001 à Août 2016 = 32 patients (pts)

Critères diagnostiques =

- **AMS** = Camitta (1979)

- . PN < $0,5 \times 10^9/L$
- . Réticulocytes < $20 \times 10^9/L$
- . Plaquettes < $20 \times 10^9/L$

2 critères + MO pauvre (cellules myéloïdes < 25%)

- **AMTS** = EBMT (1982) = PN < $0,2 \times 10^9/L$

PBO = confirmation diagnostique (Dc ≠ myélofibrose - LA)

Patients et Méthodes (II) : Casuistique

Paramètres de la Casuistique	Patients
Age médian (ans)	30 (12 – 69) dont 4 < 18 ans
Sex-ratio (M/F)	1 (16/16)
Sévérité	
AMS	30
AMTS	2
Non éligibilité à la greffe	
pas de donneur	18
âge > 40 ans	13
intolérance plaquettes	1
Paramètres hématimétriques	PN = $0,6 \times 10^9/L$ (0,1 - 2) Plaquettes = $9 \times 10^9/L$ (2 à 17) Réticulocytes = $16 \times 10^9/L$ (2,3 à 40)
Clone HPN de petite taille : 2 à 13%	6 pts
Transfusion dépendance	32 pts

Patients et Méthodes (II) : Traitement

- Modalités d'administration =

Ciclosporine buvable (Néoral*) soluté buvable

Dose d'attaque 7 mg/Kg/jour = 2 prises (12h d'intervalle)

Diluant = eau - lait - jus de fruit naturel (sauf pamplemousse)

- Surveillance =

Hématologique = Hémogramme

Biochimique = Bilan rénal – Bilan Hépatique = tous les 15 jours

Ciclosporinémie = 200 à 400 ng/ml

- Evaluation de la réponse =

	Réponse Complète (RC)	Réponse Partielle (RP)
. Hb	> 11 g/dl	≥ 8 g/dl
. PN	> 1,5 x 10 ⁹ /L	> 0,5 x 10 ⁹ /L
. Plaquettes	> 100 x 10 ⁹ /L	> 20 x 10 ⁹ /L

Résultats (I) : Réponse au traitement

	Nb pts (%)	Délai réponse mois	Remarques
RC	8 (25)	13 (8 à 24)	
RP	16 (50)	7 (2 à 16)	Thrombopénie persistante entre 31 et 91 x 10 ⁹ /L
R .Globale	23 (75)		
Echecs	8 (25)		4 pts < 40 ans Décès : 4 pts (15%)

Résultats (II) : Devenir des patients

- Devenir des échecs = 8 (25%)
 - **Décédés** : 4 dont 1 AMTS (2 pts : 5 mois; 2 pts : 9 mois)
 - **Vivants** : 4 pts =
 - . Echec au SAL = VV en échec à 45 mois
 - . Allogreffe CSH = VV en RC 104 mois
 - . Danatrol = VV en RP 79 mois
 - . Tt Symptomatique = VV en échec 27 mois
- Causes de décès = 5/32 pts (15%)
 - **Echec au traitement** = 4 dont 1 AMTS
 - **Post allogreffe** = 1 (154 mois)
- Grossesses = 2 pts
- **1^{ère} pte** = RC puis rechute après 12 mois arrêt ciclo
reprise ciclo = RC - arrêt ciclo / Pd Grossesse : PL=45x10/L
= RC à 3 mois après accouchement =durée totale suivi: 77 mois
- **2^{ème} pte** = Grossesse menée à terme en RIC = durée suivi 55 mois

Résultats (III) : Tolérance au traitement

- Hypertrophie gingivale = 75% des cas d'importance variable non corrélée à la ciclosporinémie
- Tolérance hépatique = bonne
- Tolérance rénale =
 - . Nécessité d'adapter les doses (25% des cas)
 - . Intolérance rénale = 1 pt 63 ans : arrêt Trt vivant 27 mois
- Infections mineures = Angine / Rhinopharyngite

Résultats (IV) : Devenir à long terme

Suivi médian au 30/12/2016 = **66 mois** (9 à 166)

. Clone HPN haut grade = 3 pts

- 2 pts en RP avec crises hémolytiques =

- 1 thrombose : Allogreffe CSH = décès à 154 mois

- 1 vivant à 23 mois

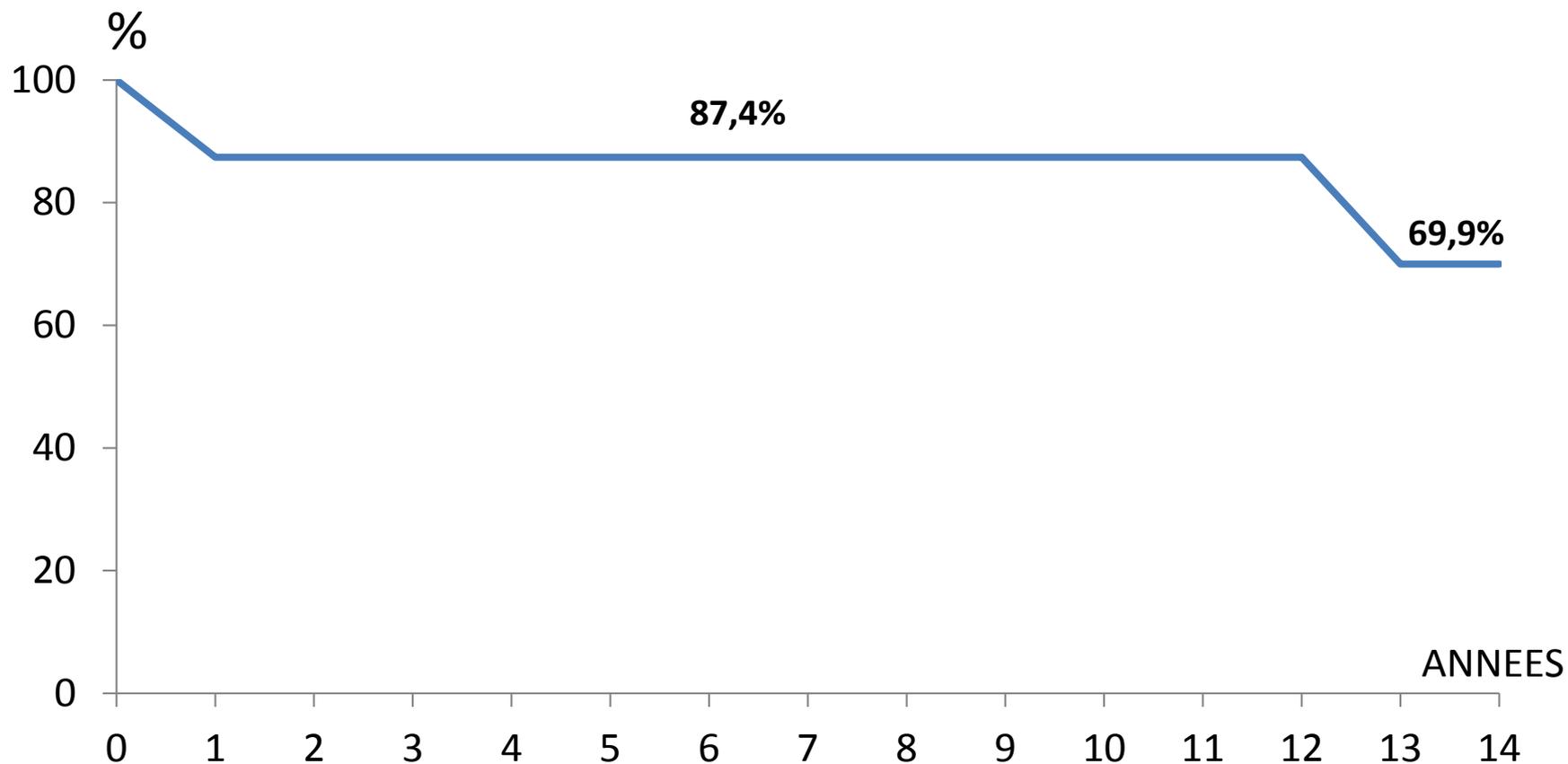
- 1 pt en RC sans crise hémolytique = vivant à 166 mois

. Survie globale (SG) =

- 12 ans = 87,4%

- 13,8 ans (166 mois) = 69,9%

Courbe de survie globale



Commentaires (I)

- Comparaison des résultats = **ciclosporine seule** (2 séries CPMC)

	Etude 2017	Etude 2000 (SFH)
Nbre pts	32	32
RP	16 (50%)	15 (47%)
RC	8 (25%)	6 (19%)
RG	24 (75%)	21 (66%)
Echecs	8 (25%) (1 GMO)	11 (34%) (7 GMO)
Décès	5 (15%)	1 (3%)
Survie Globale	87,4% à partir 12 mois 69,9% à 166 mois	Non estimée

- Comparaison = **ciclosporine seule et SAL seule** (Gluckman 1992)

	Ciclo seule	SAL seule
Nbre pts	60	56
SG 12 mois	70%	64%

-Pas de différence
-Décès plus fréquent = SAL
en rapport avec infections
- Fc Pc majeur = taux de PN

Commentaires (II)

Résultats SAL + Ciclo (Rosenfield. S. Blood 1995; 85: 3058) = 51 pts

-Taux global de réponse à 12 mois	=	76,5%
- SG à 12 mois	=	86%
à 2 ans	=	72%
à 3 ans	=	62%

Il n'y a pas de différence significative entre AMS et AMTS
Cependant plus de mortalité précoce

Résultats SAL + Ciclo +G-CSF (Bacigalupo A.Blood 1995;85: 1348)=40 pts

-Réponse globale	=	82%
RC	=	42%
RP	=	40%
-Echec	=	10%
-Décès précoces	=	8%
-SG à 3 ans	=	92%

CONCLUSION

- La ciclosporine traitement efficace
peu toxique
mais non curatif
- Indications = pts non éligibles à la greffe
Absence de donneur HLA compatible apparenté
Age > 40 ans
- Association ciclosporine – SAL = efficacité supérieur e
mais difficultés Management
Risque infectieux
- Ne pas oublier l'efficacité possible des androgènes = Danatrol
notamment après échec de la ciclosporine
- Espoir dans le futur = Eltrombopag associé à la ciclosporine