

SOCIETE ALGERIENNE
d'Hematologie et de Transfusion Sanguine



EVALUATION DU TRAITEMENT **SAL + CICLOSPORINE** **DANS L' APLASIE MEDULLAIRE IDIOPATHIQUE SEVERE**

*L.Sahraoui¹, F/Z Ardjoune¹, SE Belakehal¹, M.Kacimi²
1-service d'hématologie, 2-service d'anatomopathologie,
Hôpital central de l'armée. Mohamed Seghir Nekkache. Alger*

Congrès national d'hématologie 26-28 -10 - 2017

PLAN

- Introduction
- Patients et méthodes
- Résultats
- Commentaires
- Conclusion

INTRODUCTION

- **L'aplasie médullaire acquise :**
 - Rare
 - Idiopathique : 80% des cas
 - Physiopathologie : 3 axes majeurs :
 - Destruction CSH à **médiation immune (Ly T)**
 - Baisse du capital CSH
 - Génétique : Télomère, TERT, TERC
- **L'IST : SAL + CsA :**
 - Traitement standard : patients non éligibles à la greffe de CSH.
 - Un taux de réponse globale : 60-70 %
 - Une SG nettement supérieure à la monothérapie CsA.

OBJECTIF

Evaluation de l'efficacité et de la toxicité du
SAL + CsA en 1^{ere} ligne

PATIENTS ET MÉTHODES(1)

- Etude rétrospective : **10 ans** (janv2006- dec2016) : dossiers patients
- n = **31** pts :
 - **21** AMS **9** SAL+CsA + 12 CsA (dont 2 antérieurement traités par Androgènes)
 - **6** AMTS **2** SAL+CsA + 4 GCSH
 - **4** AMM **2** SAL+CsA + 2 Abstentions
- Protocole IST : **n = 13 cas**
 - SAL lapin thymoglobulin 2.5 mg /kg/j pdt 5 jr IV sur 12 h
CsA 6-10 mg/Kg , Ciclosporinémie 150 - 200 ng/ml

PATIENTS ET MÉTHODES(2)

- **Taux de réponse** : 3, 6, 12, 24 mois
- **Critères de réponse:**
 - RC : Hb NI , PN > 1500 mm³ , Plq > 150 000 mm³
 - RP : indépendance transfusionnelle, pas de critères d'AM sévère sur au moins une lignée
- **Taux de rechute, SG à 2 ans**

RESULTATS

TYPES D'AM ET DELAI DIAGNOSTIC

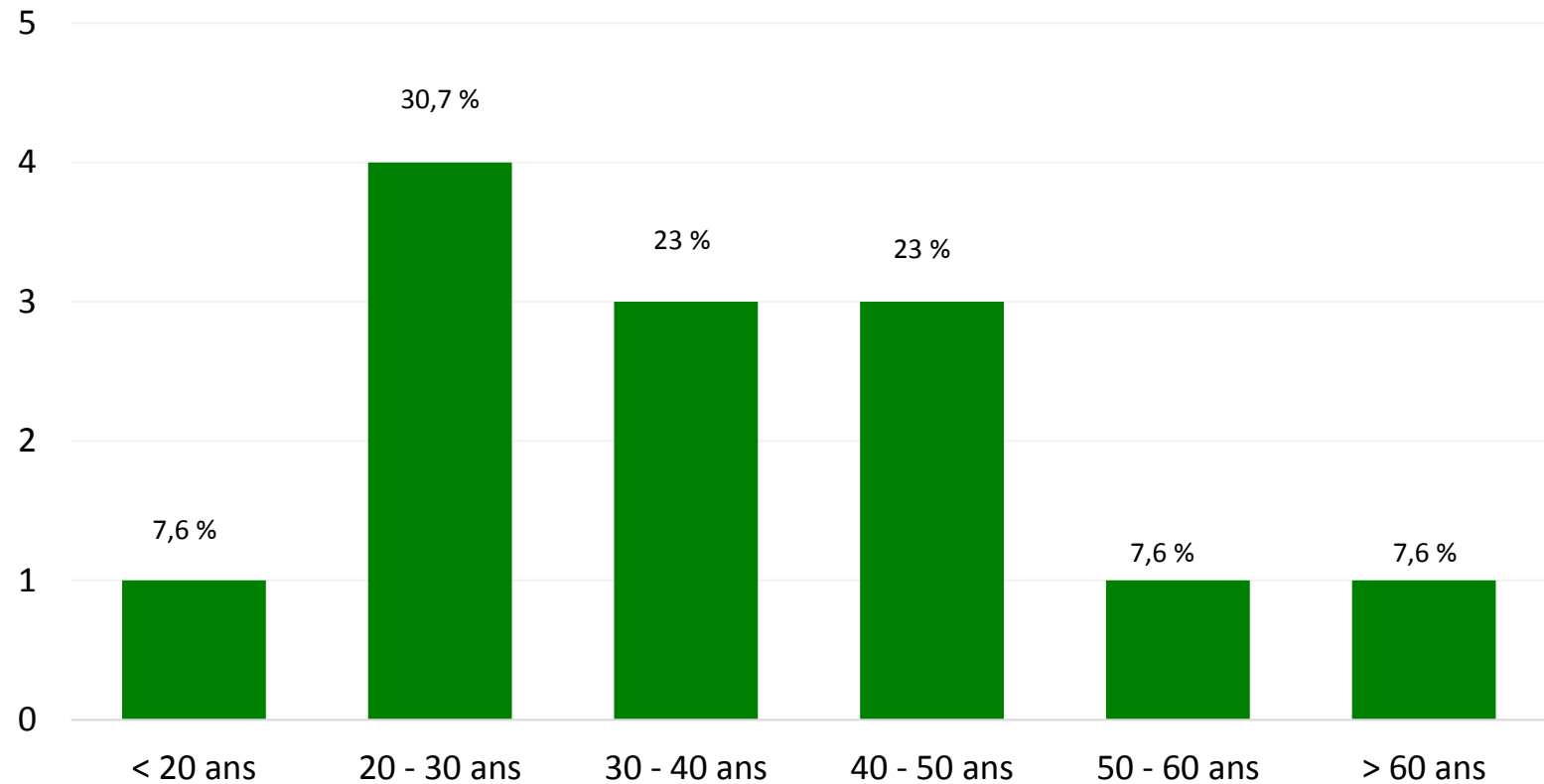
	N	%
	13	100
AMS	9	69
AMTS	2	15
AMM	2	15

Délai moyen de diagnostic : 36,5 j (23-50)

REPARTITION SELON L'AGE

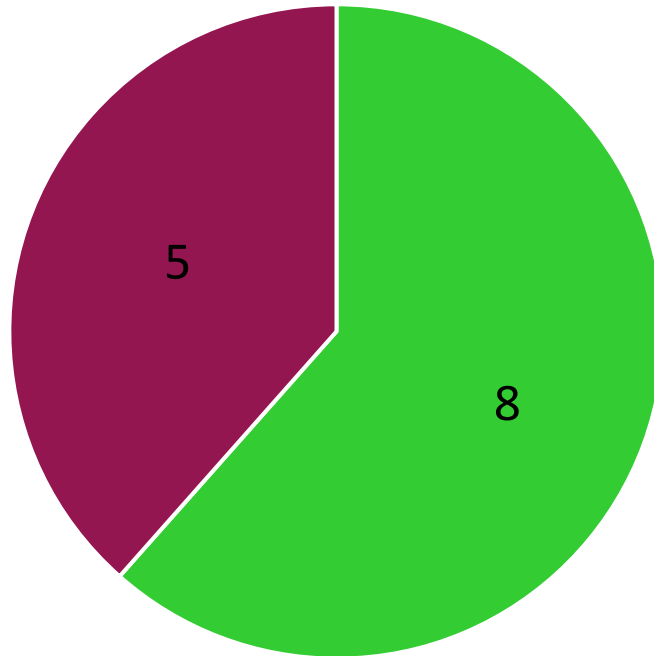
Age médian :
40,5 ans (17-78)

Patients < 40 ans :
61,5%



REPARTITION SELON LE SEXE

Femme: 5
Homme : 8
Sex-ratio : 1,6



■ Homme ■ Femme

CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES

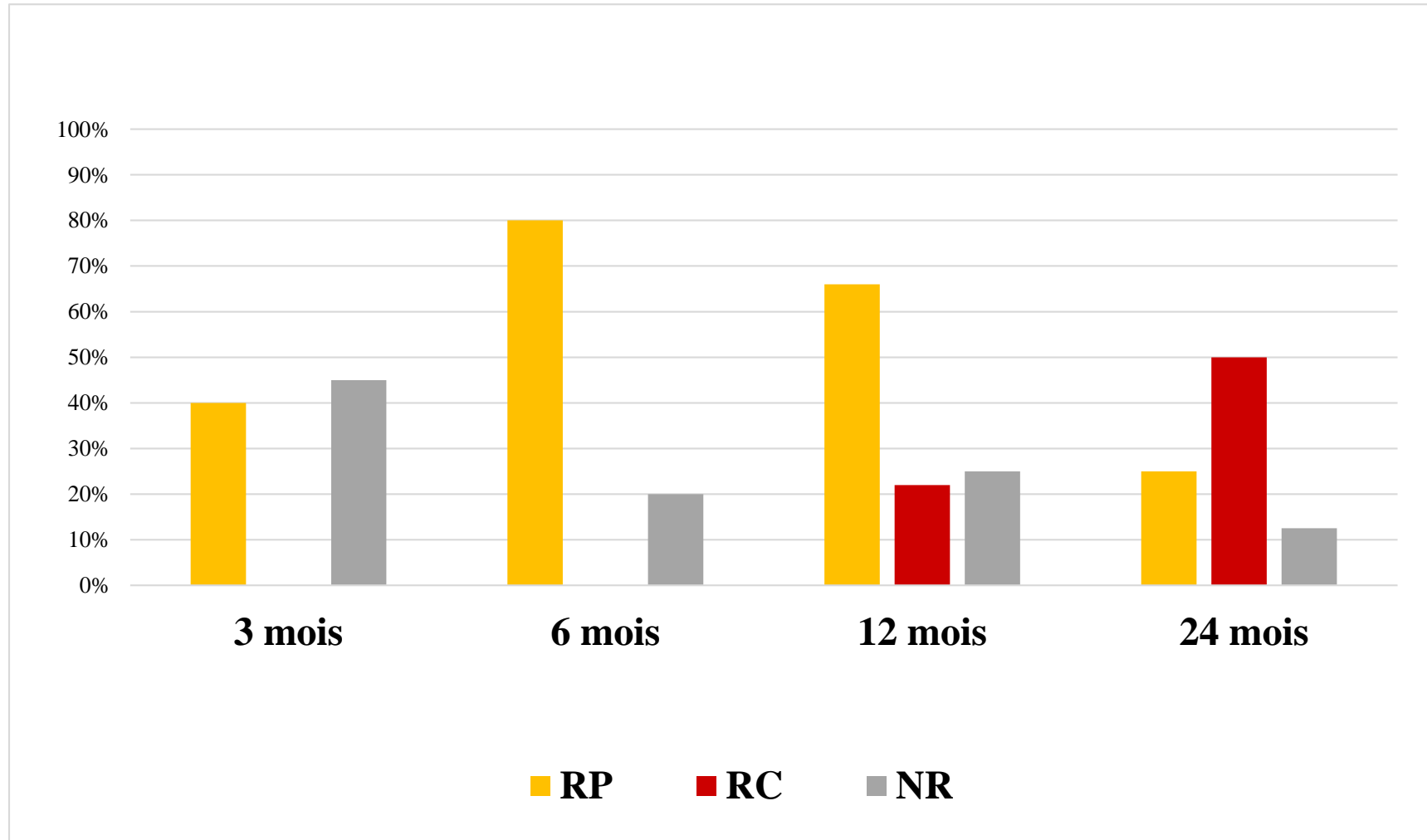
Clinique		n	%
Syd anémique		12	92
Syd hémorragique		11	84,6
Syd infectieux inaugural		1	7,6
Hémogramme			
Hb	g/dl	6,2	(3,7 – 8)
VGM	fl	103,5	(98-109)
Plq	/mm ³	36 000	(1000-105 000)
PN	/mm ³	443	(150-736)
Ly	/mm ³	2670	(600-4600)
Retic	/mm ³	39 178	(239 000-4421)

CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES

PMO	n=13	100%
Riche	4	30,7
Pauvre	9	69,2
SMD	5	38,4
PBO	n=13	100%
Hypoplasie	5	38,4
Aplasia	8	61,5
Suffusions Hémorragiques,oedemes	4	30,7
CMF : clone HPN	n = 3	23

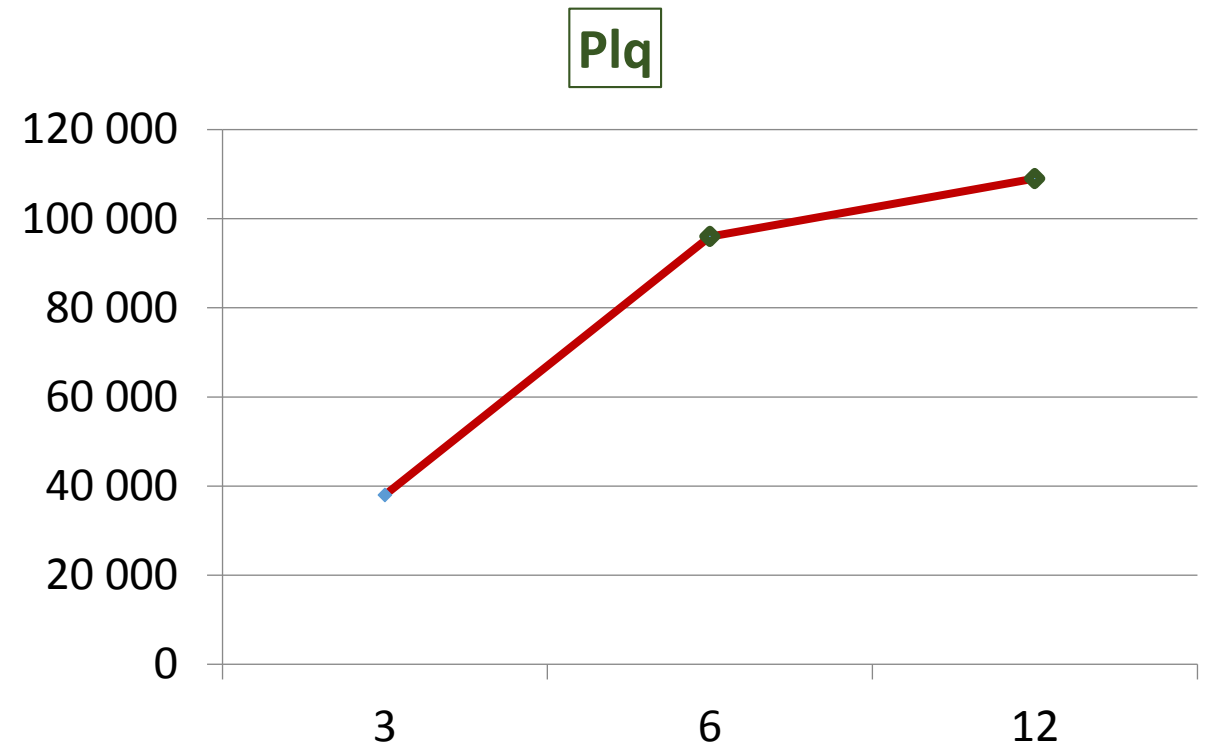
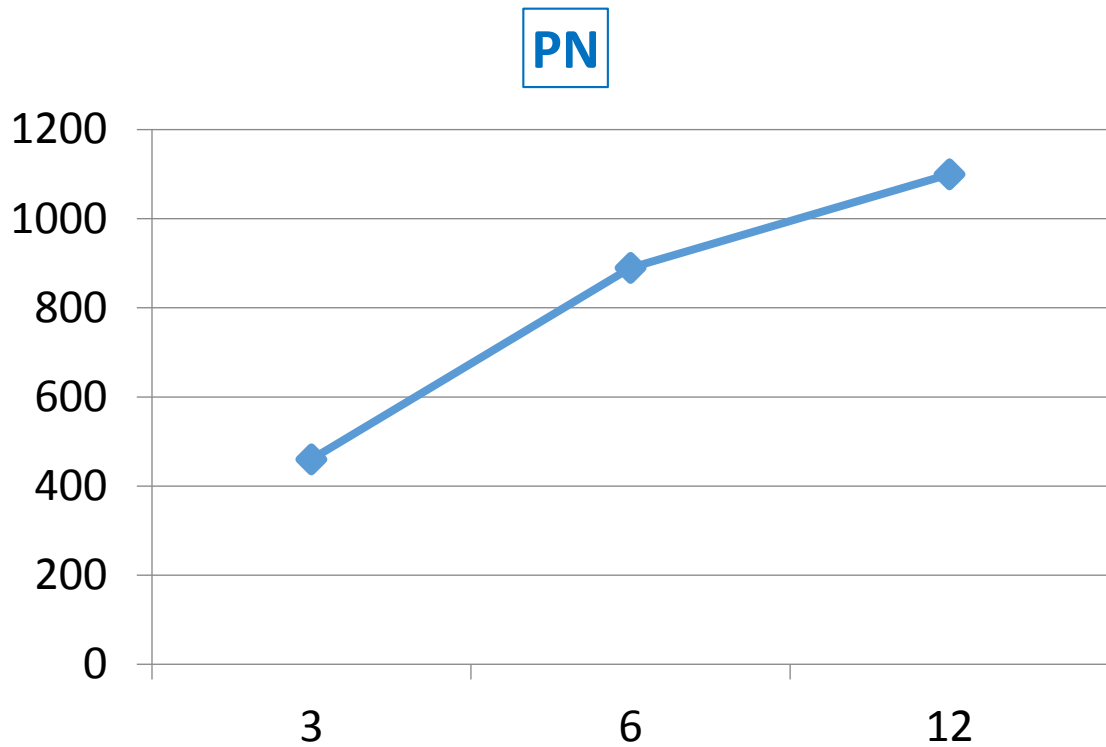
EVALUATION DE L'EFFICACITE

SAL + CsA



CINETIQUE DES TAUX DE PN et PLQ

SAL + CsA : 3, 6 et 12 mois



EVALUATION GLOBALE

SAL + CsA

- Réponse globale à 6 mois: **80% (RP)**
- Délai de réponse moyen : **4,5 mois** (3-12)
- Survie Globale à 24 mois : **70% (RP:33%, RC:55%)**
- Rechute à 24 mois : Néant
- Evolution clonale : **2 cas** à 1 et 54 mois (LAM)

TOXICITE DU SAL + CsA

Effets secondaires	n	%
Insuffisance rénale	8	61
Augmentation des PAL	6	46
Hypertension	3	23
Maladie sérique	2	15
hypertriglycémie	2	15
hypophosphatémie	2	15
Arthralgies	1	7
hyperkaliémie	1	7

LES CAUSES DE DÉCÈS

	n	%	Délai(mois)	Age(ans)
Décès	5	37		
Cause de décès				
• Sepsis	2	15	1 et 2 mois	64 et 38
• LAM	2	15	1 et 50 mois	62 et 17
• Indéterminée	1	7	7 mois (en échec)	25

Commentaires (1)

- **L'aplasie médullaire idiopathique** reste une entité hématologique **rare**, mais très grave :
 - 31 cas sur 10 ans (**3 cas / an**).
 - Formes sévères : **13 cas (42%)**
- **Moyenne d'âge 40 ans**
 - 36 ans (EBMT) **(1)**
 - 32 ans dans l'étude marocaine **(2)**, 30 ans dans l'étude Tunisienne **(3)**
- **Sex – ratio : 1,6**
 - Etude EBMT, 2011 : 1,6
 - Etude marocaine de N.Khoubila, 2007 : 1,4
 - Etude Tunisienne de S. Mseddi: 1,4

1-J.Marsh et al.BLOOD 2012;119(23)

2-N.Khoubila et al. 4^e congrés maghrébin d'hématologie. Tunis 2007

3-S.Mseddi et al. Etude multicentrique 1998-2006

Commentaires (2)

- **Délai Dc** : 36,5 j (23-50) vs EBMT : 38 j
- Syd anémique(92%), syd hémorragique (85%), syd infectieux (7,6%)
 - **Motif de consultation commun**: Syd anémique et hémorragique .
 - **L'infection** au diagnostic est très rare même en cas de neutropénie sévère

T. Yoshizato et al. N.engl j med. 2015 373;1

N.Khoubila et al. 4^e congrés maghrébin d'hématologie. Tunis 2007

Andrea Bacigalupo.How I treat acquired aplastic anemia . BLOOD 2017;VOLUME 129(1)

Commentaires (3)

■ Medullogramme :

- Praticqué : 100% des cas
- Aspect pauvre : 70% des cas.
- Riche : 30% : foyers résiduels d'hématopoïese
- Signes de MDS : <10%

■ Biopsie ostéomédullaire : Examen clé.

- Réalisé : tous nos patients
- a permis de poser le diagnostic d'AM devant :
 - la raréfaction du tissu myéloïde
 - et l'importance des cellules graisseuses.

Commentaires (4)

À 3 mois :

RP :

40%(Et.USA)

40% (HCA)

À 6 mois :

RP :

45%(Et.USA)

50% (EBMT)

80% (HCA)

RC:

7% (EBMT)

0%(HCA)

À 12 mois :

RP :

50%(Et.USA)

58% (EBMT)

66% (HCA)

RC:

22 % (HCA)

À 24 mois :

RP :

33% (HCA)

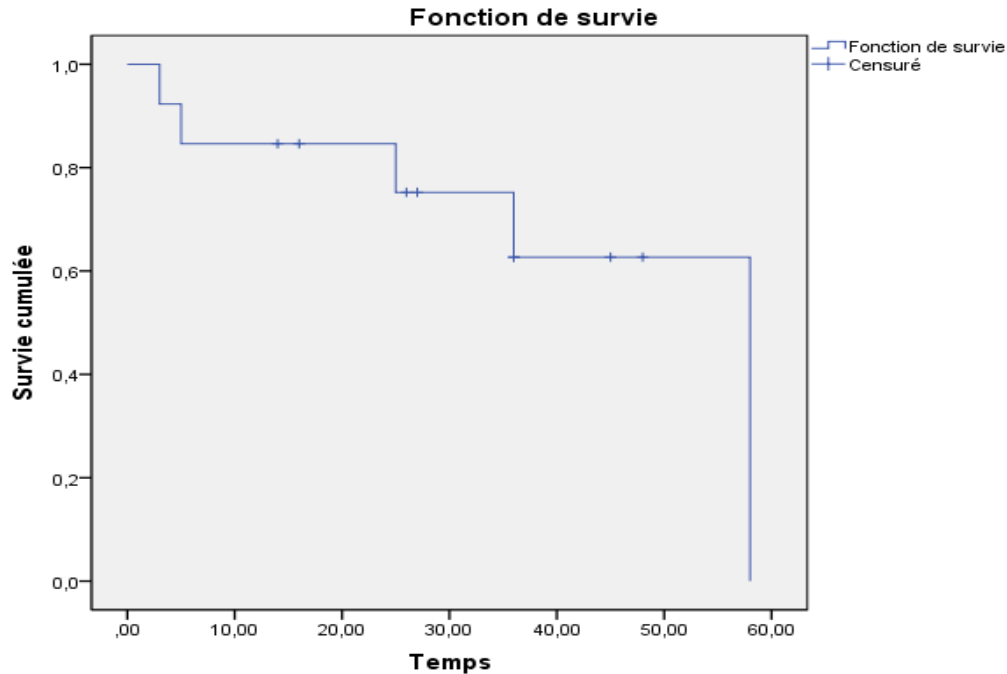
RC:

55 % (HCA)

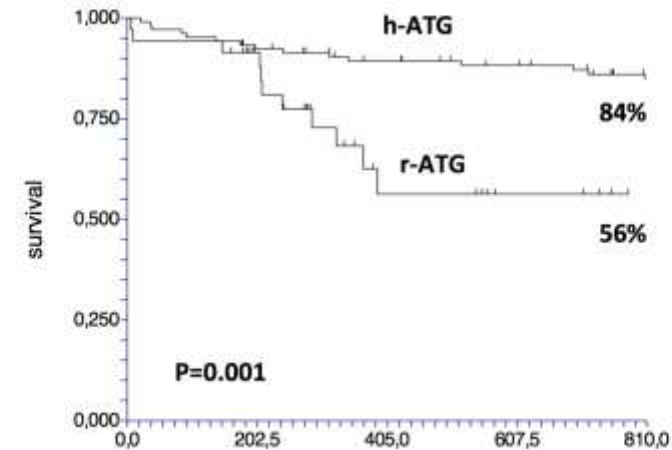
Commentaires (5)

- Sur une durée médiane de suivi de 36 mois
 - **Rechutes: Aucun cas . EBMT, 2011(11%) (1)**
 - **Evolution clonale : 2 cas (15%)**
 - L'émergence d'une évolution clonale dans **10-20%** des cas après IST
 - Incidence cumulée à 3 ans : **14%** (1)
- **Toxicité**
 - Fréquence de l'**IRA (61%)** et **HTA (23%)** mais qui restent gérables aux prix de fines modulations de dose pour un maintien de l'équilibre toxicité/efficacité
 - **L'augmentation des enzymes hépatique** est également fréquente mais transitoire dans la majorité des cas (2)

Commentaires (6) : SG



Overall survival for all patients



Survie globale à 2 ans :

- **70 %** (HCA)
- **76%** (NIH)
- **56%** (EBMT)

Phil sheinberg. n engl j med 2011. 365;5
J.Marsh et al.BLOOD 2012;119(23)

Conclusion

- **L'aplasie médullaire idiopathique** : entité hématologique **rare**, mais **très grave**
- Si cette maladie met en **jeu le pronostic vital** par ses risques infectieux et hémorragiques, des progrès dans le traitement spécifique ont toutefois permis d'améliorer la survie des patients.
- **Greffe de CSH** : seul traitement curatif. Dans **notre contexte** , elle reste à nos jours une arme thérapeutique peu accessible
- **SAL et CsA** : meilleure alternative thérapeutique avec plus de **70%** de réponse globale à 12 mois avec délai de réponse median de 4,5 mois
- Les **toxicité** restent gérables au prix d'un monitoring clinique et biologique adéquat.

Merci de votre attention