

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES ET CONSTITUTIONNELLES

Version du 01/03/2023

Ce PNDS a été élaboré par le **centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles**.
Membre de la filière de santé maladies rares MARIH
(Maladies Rares Immuno-Hématologiques).



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques Reconnue par le Ministère de la Santé

Sommaire

Abréviations	4
Synthèse à l'intention des médecins traitants et pédiatres.....	6
▪ Généralités	6
▪ Conduite à tenir en cas de suspicion d'aplasie médullaire et lors du suivi en ambulatoire	7
▪ Fiches Urgence	8
▪ Cartes d'urgence.....	8
▪ Informations utiles	8
Objectif du PNDS	10
Méthodologie	10
Généralités sur l'aplasie médullaire	11
Diagnostic et évaluation initiale	12
Prise en charge thérapeutique	18
Le suivi du patient	29
Prise en charge de situations particulières	29
Fertilité	29
Thromboses et HPN.....	30
Transition enfant-adulte.....	31
Education thérapeutique	31
Annexes	32
Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce guide et conflits publics d'intérêts	32
Annexe 2 : Phénotype, génétique et évolution hématologique des aplasies médullaires constitutionnelles.....	35
Annexe 3 : Liste des gènes recherchés.....	42
Annexe 4 : Traitement par sérum anti-lymphocytaire - ciclosporine et suivi du patient	43
Annexe 5 : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et suivi des patients	46
Annexe 6 : Prise en charge diagnostique, thérapeutique et suivi du patient HPN	50
Annexe 7 : La maladie de Fanconi	55
Annexe 8 : Les téloméropathies (anciennement dénommées dyskératose congénitale)	65
Annexe 9 : L'anémie de Blackfan-Diamond (ABD)	69
Annexe 10 : Le syndrome SAMD9 & SAMD9L	78

Annexe 11 : chélation du fer	85
Annexe 12 : Spécialités pharmaceutiques utilisées hors de leurs indications ou conditions d'utilisation hors AMM - Actes, produits ou prestations non remboursés à 100% par l'assurance maladie.....	87
Annexe 13 : Fiches pratiques pour prise en charge d'une aplasie médullaire.....	89
Annexe 13a : interrogatoire et examen clinique devant une aplasie médullaire	89
Annexe 13b : Bilan d'une aplasie médullaire au diagnostic.....	90
Annexe 14. Références bibliographiques.....	92

Abréviations

ABD	Anémie de Blackfan-Diamond
ACTH	Adrénocorticotrophine Hormone
AD	Autosomique dominant
aFP	Alfa-foeto-protéine
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de longue durée
AM	Aplasie médullaire
AMA	Aplasie médullaire acquise
AMC	Aplasie médullaire constitutionnelle
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
AR	Autosomique récessif
ARTPO	Agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATG	Anti-thymoglobuline de lapin
AVK	Antivitamine K
BOM	Biopsie ostéomédullaire
CECOS	Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain
CG	Culot globulaire
CHF	Charge hépatique en fer
CMV	Cytomégalovirus
CP	Concentré de plaquettes
CPA	Concentrés de plaquettes d'aphérèse
CR	Centre de référence
CS	Cancer solide
CSA	Ciclosporine A
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CY	Cyclophosphamide
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
DPN	Diagnostic pré-natal
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein Barr Virus
ELT	Eltrombopag
EPO	Érythropoïétine
ETP	Education thérapeutique du patient
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization (hybridation <i>in situ</i> en fluorescence)
FLU	Fludarabine
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor (facteur de croissance granulocytaire)
GMO	Greffe de moelle osseuse
GVH	Graft versus host disease (maladie du greffon contre l'hôte)
GvL	Graft versus Leukemia (réaction du greffon contre la maladie)
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HbF	Hémoglobine fœtale
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HLA	Human leukocyte antigen
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
HTA	Hypertension artérielle
IgG	Immunoglobuline G

IgM	Immunoglobuline M
IRM	Imagerie à résonance magnétique
IV	Intraveineux
IVL	Intraveineux lent
IVSE	Intraveineux seringue électrique
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LBMR	Laboratoire de biologie médicale de référence
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LMMC	Leucémie myélo-monocytaire chronique
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MF	Maladie de Fanconi
MMF	Mycophénolate mofetil
NACO	Nouveaux anticoagulants oraux
NFS	Numération formule sanguine
PFMG	Plan France Médecine Génomique
PMA	Procréation médicalement assistée
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PSL	Produits sanguins labiles
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SAL	Sérum anti-lymphocytaire
SFGM-TC	Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire
SMD	Syndromes myélodysplasiques
TBI	Total body irradiation ou irradiation corporelle totale
TPO	Thrombopoïétine
USP	Unité de sang placentaire
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse à l'intention des médecins traitants et pédiatres

■ Généralités

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

L'arrêt de production des cellules souches hématopoïétiques (CSH) entraîne une défaillance globale de l'hématopoïèse responsable de cytopénies constatées à la NFS.

Il existe différents mécanismes contribuant à la survenue d'une aplasie médullaire : la plupart des aplasies sont dites idiopathiques (à priori auto-immunes), 15 à 20% sont constitutionnelles (génétiques), à rechercher en particulier chez l'enfant, et certaines sont favorisées par l'exposition à des agents toxiques ou médicamenteux (1 à 2%).

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

Les symptômes et la sévérité de l'AM diffèrent d'un malade à l'autre. On suspecte le plus souvent une aplasie médullaire devant une pancytopenie (anémie, neutropénie et thrombopénie) avec anémie arégénérative : la lignée plaquettaire est presque constamment atteinte. Les polynucléaires neutrophiles sont parfois épargnés. L'installation de ces cytopénies peut se faire en quelques jours ou plus lentement en quelques mois ou années (notamment pour les aplasies constitutionnelles). De façon générale, une bicytopenie ou une pancytopenie nécessite toujours un avis hématologique spécialisé.

Sur le plan thérapeutique, seules les formes sévères et très sévères nécessitent un traitement alors que les aplasies modérées nécessitent seulement une simple surveillance.

Le risque de décès existe, bien qu'en nette diminution, et prédomine pendant les premiers mois de la maladie ou en cas de maladie avancée réfractaire à tout traitement. Le décès survient généralement suite à une hémorragie sévère ou à une infection grave. Cette maladie expose aussi au risque d'évolution secondaire vers une myélodysplasie ou une leucémie aiguë (hémopathies myéloïdes essentiellement). Le programme thérapeutique d'un patient atteint d'AM débute dès la première transfusion, en coordination avec le centre de transfusion sanguine et un hématologue ou un pédiatre hématologue. Il est donc fondamental de l'adresser rapidement vers un centre expert (centre de référence ou de compétence).

Dans les AM idiopathiques sévères, la prise en charge thérapeutique est une urgence car le délai de traitement a un impact pronostique. L'allogreffe de moelle osseuse constitue le traitement de référence en cas de donneur HLA identique intrafamilial chez les patients de moins de 40 ans. La guérison est obtenue dans plus de 80 % des cas d'AM acquises sévères dans cette situation. En l'absence de donneur intrafamilial ou si le patient est âgé de plus de 40 ans, l'association sérum anti-lymphocytaire (SAL) de cheval, ciclosporine et eltrombopag représente le traitement de choix. Dans les formes sévères et très sévères, chez l'adulte le traitement de référence est désormais une trithérapie associant SAL de cheval, ciclosporine et eltrombopag (Peffault de Latour et al. 2022) ; chez l'enfant, il n'y a pas d'indication à l'utilisation de l'eltrombopag en première ligne. Ce traitement immunosuppresseur est efficace chez 80 % des malades avec une qualité de réponse variable. La réponse à ce traitement est d'environ 3 mois en médiane. La greffe de CSH à partir d'un donneur non apparenté (à partir de donneurs volontaires anonymes) peut être nécessaire pour les sujets jeunes réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur. Les résultats sont moins bons qu'en cas de greffe à partir d'un donneur familial compatible, compte tenu du risque de réaction du greffon contre l'hôte (graft versus host disease - GVH), principale complication des greffes et potentiellement mortelle.

La greffe de CSH est le seul traitement curatif de l'atteinte hématologique dans les formes constitutionnelles (génétiques).

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

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

► En cas de fièvre chez un patient neutropénique (<500 PNN/mm³ ou 0.5 G/l) :
D'une manière générale, toute fièvre survenant chez un patient neutropénique (< 0,5 G/L) nécessite un avis hospitalier.

- Fièvre mal tolérée avec frissons et état de choc
- Angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux antibiotiques
- Fièvre résistante aux antibiotiques à 48h d'évolution
- Fièvre supérieure à 38,5 °C chez un patient avec une voie veineuse centrale

► En cas de mauvaise tolérance de l'anémie :

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

► En cas de risque hémorragique :

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

Une transfusion plaquettaire doit être envisagée :

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

▪ **En cas d'urgence**, joindre le service hospitalier de proximité du réseau national disponible sur le site internet [Liste des centres](#)

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

En dehors de ces horaires :

- le médecin de garde d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis peut être contacté via le standard au 01 42 49 49 49
- le pédiatre de garde d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Robert-Debré peut être contacté au 01.40.03.53.88 ou par le standard au 01.40.03.20.00

Confirmer le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie :

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

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

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

Prise en charge thérapeutique initiale

La prise en charge thérapeutique initiale dépend de la sévérité de l'aplasie médullaire et de l'âge du patient. Elle impose une hospitalisation prolongée dans la majorité des cas. Seuls les aplasies médullaires modérées ou les patients âgés seront suivis en ville par des contrôles réguliers de numération (alternance médecins généraliste et hospitalier).

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

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

Observatoire national des insuffisances médullaires (RIME)

Un observatoire national des insuffisances médullaires acquises et constitutionnelles, RIME, coordonné par le centre de référence (Pr Régis Peffault de Latour -Dr Flore Sicre de Fontbrune - Pr. Thierry Leblanc - Mme Isabelle Brindel) a été mis en place début 2017 et permet l'enregistrement anonymisé des données clinico-biologiques concernant les patients atteints d'aplasies médullaires acquises, constitutionnelles et d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). L'objectif est d'améliorer la connaissance globale de ces pathologies.

Pour ce faire, une biobanque a été mise en place (Pr Jean Soulier, Laboratoire d'hématologie, Saint-Louis) avec conservation d'échantillons biologiques (sang et moelle) prélevés à chaque étape de la prise en charge de ces patients et des fibroblastes pour les formes constitutionnelles.

▪ Fiches Urgence

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

- [Bonnes pratiques en cas d'urgence / HPN](#)

- [Bonnes pratiques en cas d'urgence / Anémie de Fanconi](#)

- [Bonnes pratiques en cas d'urgence / Anémie de Blackfan-Diamond](#)

▪ Cartes d'urgence

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

▪ Informations utiles

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

➤ Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

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

➤ **Orphanet** : www.orpha.net

▪ Codes Orphanet

• Aplasies médullaires acquises	• ORPHA 164823 • ORPHA 88 • ORPHA 182040
• Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	• ORPHA 447
• Aplasie médullaire constitutionnelle	• ORPHA:68383
• Maladie de Fanconi	• ORPHA 84
• Anémie de Blackfan-Diamond	• ORPHA 124
• Téloméropathies	• ORPHA 1775
• Syndrome <i>GATA2</i>	• ORPHA 228423 • ORPHA3226 • ORPHA 319465
• Syndrome de Shwachman Diamond	• ORPHA 811
• Amégacaryocytose congénitale	• ORPHA 3319
• <i>SAMD9/SAMD9L</i>	• Code en attente de création • Code 494 433 (MIRAGE)
• <i>THPO</i>	• Code en attente de création
• <i>MPL</i>	• Code en attente de création
• <i>ERCC6L2</i>	• ORPHA 401764
• <i>MECOM</i>	• ORPHA 71289

➤ **Associations de patients**

- Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF) : fanconi.com
- Association Francophone de la maladie de Blackfan-Diamond : afmbd.org
- Association HPN France - Aplasie médullaire : hpnfrance.com
- Association TELOMERO ASSO pour les téloméropathies : telomero-asso.fr

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

Email : contact@marih.fr
 Site internet : www.marih.fr
 Facebook : [@Filiere.MaRIH](https://www.facebook.com/Filiere.MaRIH)
 Twitter : [@Filiere_MaRIH](https://twitter.com/Filiere_MaRIH)
 Instagram : [filiere_sante_marih](https://www.instagram.com/filiere_sante_marih)

Objectif du PNDS

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

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

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

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

Méthodologie

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

- le texte du 1^{er} PNDS élaboré en 2009, le 2nd en 2019 qui a servi de base de travail à cette mise à jour,
- les principales recommandations internationales de prise en charge de l'aplasie médullaire acquise et constitutionnelle
- les méta-analyses, essais cliniques et études de cohortes (revue non exhaustive) publiés dans la littérature (PubMed) entre 2019 et 2023 concernant les modalités du diagnostic, les caractéristiques et le traitement des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles et de l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) de l'adulte et de l'enfant
- les documents des sites Internet Orphanet, de la Société Française d'Hématologie, de la Société d'Immuno-Hématologie Pédiatrique (SHIP) et du groupe pédiatrique de la Société Francophone de Greffe de moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)
- les recommandations de cette nouvelle version actualisée du PNDS ont été élaborées et validées par le groupe de travail pluridisciplinaire incluant des hématologues adultes et pédiatres, des médecins biologistes, avec une relecture critique d'un groupe de spécialistes de la prise en charge de l'aplasie médullaire, des représentants des associations de patients, des laboratoires de diagnostic associés au centre de référence et d'un médecin traitant
- pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis, en fonction des données de la littérature selon les niveaux de preuves explicités dans le tableau ci-dessous (référence de la Haute Autorité de Santé - HAS 2013).

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

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

Généralités sur l'aplasie médullaire

▪ Définition

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

▪ Distinction acquis /constitutionnel

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

Les aplasies médullaires constitutionnelles sont secondaires à une anomalie génétique responsable le plus souvent d'un défaut intrinsèque de la cellule souche hématopoïétique. Ces formes, rares chez l'adulte, sont proportionnellement beaucoup plus fréquentes chez les enfants et les adolescents ; cette fréquence relative n'est actuellement pas établie et probablement sous-estimée.

▪ Epidémiologie

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

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

▪ Professionnels impliqués

La prise en charge initiale, thérapeutique et de suivi du patient ayant une AM implique de façon systématique le médecin traitant, l'hématologue adulte ou pédiatrique et le pédiatre chez l'enfant. En fonction du tableau clinique, l'avis d'autres spécialistes peut être nécessaire : en particulier généticiens, radiologues, ORL, chirurgiens maxillo-faciaux, gynécologues, médecins du travail et scolaires, microbiologistes, et hématologistes (responsables de la délivrance des produits sanguins labiles - PSL).

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

Diagnostic et évaluation initiale

Les objectifs de la prise en charge diagnostique initiale sont :

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

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

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

L'interrogatoire et l'examen physique doivent rechercher :

- Des signes de gravité en rapport avec les cytopénies qui imposeraient une hospitalisation en urgence
- Des éléments en faveur d'une pathologie constitutionnelle sous-jacente
- Absence de syndrome tumoral qui orienterait vers une hémopathie maligne

Le recueil de l'interrogatoire et de l'examen clinique sont présentés en annexe 13.a.

Les signes de gravité à rechercher sont :

- Un purpura extensif ou muqueux (bulles hémorragiques intra-buccales), en particulier s'il s'accompagne de saignements au fond d'œil ou viscéraux
- Un syndrome infectieux
- Des signes de mauvaise tolérance cardiaque ou neurologique de l'anémie

Les éléments à rechercher à l'interrogatoire en faveur d'une étiologie constitutionnelle sont :

- Des antécédents hémorragiques personnels ou familiaux
- Des antécédents familiaux de cytopénies ou de syndromes myélodysplasiques et de leucémies (risque commun à toutes les aplasies constitutionnelles)
- Des antécédents personnels ou familiaux de symptômes ou pathologies cutanées et des phanères, d'infections opportunistes, de pathologies pulmonaires et/ou hépatiques (☞)

téломéropathies), de pathologies neurologiques, d'éléments propre au syndrome GATA2 (lymphoedème, protéinose alvéolaire,...)

- Des antécédents familiaux de canitie (blanchiment des cheveux) précoce (avant l'âge de 20 ans) ou d'autres atteintes cutanées ou phanériennes (☞ téломéropathies)
- Des antécédents familiaux de cancers à un âge précoce (☞ certaines formes d'aplasies constitutionnelles dont l'anémie de Fanconi)
- Des malformations congénitales rénales, osseuses, cardiaques,... (☞ maladie de Fanconi, syndrome GATA2, Anémie de Blackfan-Diamond (ABD) et autres AMC)
- Un retard de croissance intra utérin (☞ maladie de Fanconi, Anémie de Blackfan-Diamond, syndrome de Shwachman-Diamond et autres AMC)
- Une diarrhée chronique de type stéatorrhée, ou des douleurs abdominales (syndrome de Shwachman-Diamond)
- Une numération formule sanguine ancienne (> 6 mois) déjà anormale (en faveur d'une AMC qui habituellement se constitue progressivement en plusieurs années)

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

- Un épisode récent ou semi-récent d'ictère ou d'hépatite (souvent guérie au moment de l'aplasie)
- Une numération formule sanguine récente normale
- Des cytopénies d'aggravation très rapide
- Des signes cliniques en faveur d'une HPN hémolytique associée (hémoglobinurie, douleurs abdominales, dysphagie, antécédents de thrombose, troubles de l'érection)
- Une prise médicamenteuse susceptible d'être responsable de l'AM (tableau 1) et/ou une exposition professionnelle (benzène, radiation ionisante, etc..)

Tableau 1 : Principaux produits susceptibles d'être responsables d'une aplasie médullaire (liste non exhaustive)

Médicaments :
Antibiotiques : sulfonamide, cotrimoxazole, linezolid
Anti-inflammatoires : indométacine, naproxène, diclofénac, piroxicam, sulfasalazine, penicillamine
Antithyroïdiens : carbimazole, thiouracile
Psychotropes : phénothiazines, dosulépine
Autres : chloroquine, mebendazole, allopurinol, diurétique thiazidique
<i>Médicaments non commercialisés en France : chloramphénicol, phenylbutazone, sels d'or, tolbutamide, chlorpropamide</i>
Immunothérapies : nivolumab, pembrolizumab, rituximab
Produits chimiques
Benzène et autres dissolvants
Pesticides
Huiles et autres agents lubrifiants
Drogues : ecstasy, méthylène dioxy-méthamphétamine (MDMA)

L'examen clinique doit rechercher, en faveur d'une étiologie constitutionnelle :

- Les anomalies évocatrices d'une maladie de Fanconi : retard de croissance intra-utérin (RCIU) et retard staturo-pondéral, dysmorphie faciale, malformations (pouce, main, fentes labio-palatines, cœur, appareil génital), taches cutanées,... (annexe 7)
- Les anomalies évocatrices d'une téломéropathie : anomalies de la pigmentation (hypo/hyperpigmentation), dystrophie unguéale, canitie précoce (avant 20 ans), leucoplasie buccale, hépato-splénomégalie, dyspnée d'effort et anomalies de l'auscultation pulmonaire (fibrose pulmonaire)
- Les anomalies évocatrices du syndrome GATA2 : lymphoedème, anomalies pulmonaires, surdité, verrues et condylomes, antécédents de thrombose

- les anomalies évocatrices d'une maladie de Blackfan-Diamond : RCIU et retard staturo-pondéral, dysmorphie faciale (dont des fentes labio-palatines), autres malformations (pouce, main, cœur, appareil génital)
- Les anomalies évocatrices d'un syndrome de Shwachman-Diamond : RCIU et retard staturo-pondéral, anomalies osseuses (dysplasies métaphysaires), douleurs abdominales et diarrhée graisseuse
- Les anomalies du radius évocatrices d'un syndrome TAR (Thrombopénie + Agénésie Radiale bilatérale)
- Les anomalies évocatrices d'un syndrome *SAMD9/SAMD9L* : atteinte neurologique et cérébelleuse en particulier, éléments du syndrome MIRAGE (Mds-Infections-Retard de croissance-hypoplasie surrénalienne- A pour adrenal-anomalies Génitales-entéropathie, cf. Annexe 10)

D'autres pathologies constitutionnelles rares peuvent s'associer à une aplasie médullaire : les gènes impliqués, les anomalies cliniques et morphologiques et les principales manifestations de ces syndromes sont résumés dans le tableau en annexe 2.

Les examens complémentaires

Les **éléments nécessaires au diagnostic** d'aplasie médullaire sont :

- Un hémogramme incluant des réticulocytes qui montre une pancytopénie (anémie arégénérative, neutropénie et thrombopénie)
- Un frottis qui ne retrouve pas de signes de dysplasie ou de cellules anormales circulantes ; une macrocytose est fréquente dans les formes constitutionnelles et possible dans les formes acquises
- Un myélogramme qui confirme l'origine centrale des cytopénies et élimine une pathologie médullaire maligne (myélodysplasie et leucémie aiguë en particulier) ; le plus souvent, le frottis de moelle est pauvre ou désertique. La plupart des cellules observées sont des lymphocytes ou des plasmocytes ; parfois il existe un excès relatif de macrophages ou de mastocytes mais ceux-ci restent de morphologie normale. Rarement un premier myélogramme peut apparaître de richesse normale. Une coloration de Perls peut s'avérer nécessaire en cas de doute diagnostique avec un syndrome myélodysplasique. Des éléments de dysplasie sont fréquents dans les formes constitutionnelles ; par exemple une dysérythropoïèse en cas de maladie de Fanconi
- Un caryotype médullaire, pour éliminer un syndrome myélodysplasique primitif ou une évolution clonale de l'AM. Trois points notables : 1) certaines anomalies cytogénétiques – del(20q), +8 et del(Y) – restent compatibles avec le diagnostic d'AM, 2) les échecs de caryotype ne sont pas exceptionnels dans les formes sévères du fait de la pauvreté de la moelle, 3) un complément par FISH interphasique (sondes du 7 et du 8) est utile en particulier en cas d'échec du caryotype. La présence d'une monosomie 7 dès le diagnostic, en particulier chez le petit enfant, doit faire évoquer un syndrome *SAMD9/SAMD9L* (cf. Annexe 10)
- Une biopsie ostéo-médullaire (richesse inférieure à 30% pour l'âge) : elle seule permet d'évaluer la richesse de la moelle et d'éliminer les diagnostics différentiels (myélofibrose, envahissement médullaire par une pathologie maligne, maladie métabolique). La BOM n'est néanmoins pas systématique dans les formes constitutionnelles, en particulier chez l'enfant
- La recherche de mutations somatiques acquises en NGS identifiées dans les syndromes myélodysplasiques peut être réalisée. Cependant, il n'y a pas de données permettant à l'heure actuelle de recommander une adaptation de la prise en charge devant la présence d'une mutation somatique isolée sans autre élément cytologique ou cytogénétique en faveur d'une hémopathie myéloïde. Cet examen ne devra pas retarder la mise en route du traitement en l'absence de doute diagnostique.

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- 1) Les syndromes myélodysplasiques hypoplasiques, principalement chez l'adulte, distinguables par l'existence de signes de dysplasie des lignées granuleuses et mégacaryocytaires et/ou d'une anomalie cytogénétique non compatible avec le diagnostic d'aplasie (une dysérythropoïèse isolée est parfois observée dans l'AM idiopathique en particulier en présence d'un clone HPN)
- 2) Les cytopénies de signification indéterminée : richesse de la moelle normale ; à noter qu'un myélogramme de richesse normale n'élimine pas une aplasie médullaire.

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

- Une recherche de clone HPN (significatif si $\geq 1\%$) sur les granuleux et les monocytes par cytométrie de flux ; sa présence est en faveur d'une forme acquise
- La recherche d'une élévation de l'hémoglobine fœtale (HbF) avant transfusion (au-delà de 5%, c'est en faveur d'une AMC)
- Un dosage de l'alfa-foeto-protéine (les faibles élévations de l' α FP présentes en cas de maladie de Fanconi ne sont pas détectées par tous les kits disponibles : cet examen doit si possible être réalisé avec le kit KRYPTOR dont la sensibilité est meilleure)
- Un dosage pondéral des immunoglobulines et une évaluation des sous-populations lymphocytaires (à minima CD3, CD4, CD8, CD19)
- L'analyse des facteurs anti nucléaires, des anti ADN natif et du facteur rhumatoïde
- Un bilan hépatique complet
- Une sérologie parvoB19 (PCR sang (moelle) en cas d'immunodépression)
- Une échographie cardiaque et abdomino-pelvienne à la recherche de malformations congénitales
- Une radiographie de thorax (et en cas de doute un scanner thoracique à la recherche d'un exceptionnel thymome chez l'adulte)

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

Ces examens sont :

- un caryotype lymphocytaire sur sang avec test de cassures chromosomiques à la recherche d'une maladie de Fanconi (systématique avant 18 ans)
- une évaluation de la longueur des télomères sur les lymphocytes du sang par la technique FlowFISH (détaillée dans l'annexe 8) au laboratoire de référence LBMR Robert-Debré à Paris (systématique avant 18 ans). Des télomères inférieurs au 1^{er} percentile évoquent une téloméropathie mais ceci n'est pas spécifique : des télomères courts peuvent se voir dans d'autres AMC et aussi dans des formes acquises, en particulier dans les syndromes hépatite-aplasie. A l'inverse des télomères entre le 1^{er} et le 10^{ème} percentile peuvent être observés chez des patients avec téloméropathies en particulier dans les 1^{ères} générations et chez les sujets les plus âgés.
- une recherche de mutations par étude d'un panel des gènes impliqués dans les insuffisances médullaires constitutionnelles (annexes 2 et 3, liste non exhaustive et susceptible d'évoluer) au mieux sur un tissu non hématopoïétique (fibroblastes dans l'idéal obtenus par biopsie cutanée compte tenu de la possibilité de réversion/évolution clonale responsable de faux négatifs sur les prélèvements sanguins, annexe 13 b) est recommandée systématiquement avant 10 ans et au cas par cas au-delà. Les prélèvements seront à adresser prioritairement au LBMR Aplasies (Hôpital Saint-Louis) sauf en cas d'arguments pour une téloméropathie, où ils seront adressés en priorité au LBMR Téloméropathie (Hôpital Bichat). En cas d'arguments pour une anémie de Blackfan-Diamond, ils seront adressés en priorité au LBMR « Anémie de Blackfan-Diamond » (Hôpital R. Debré). Cet examen ne doit pas retarder le traitement s'il n'y a pas d'éléments en faveur d'une cause constitutionnelle.
- vitamines liposolubles, lipase, élastase fécale et, si doute, IRM du pancréas (syndrome de Shwachman-Diamond)

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

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

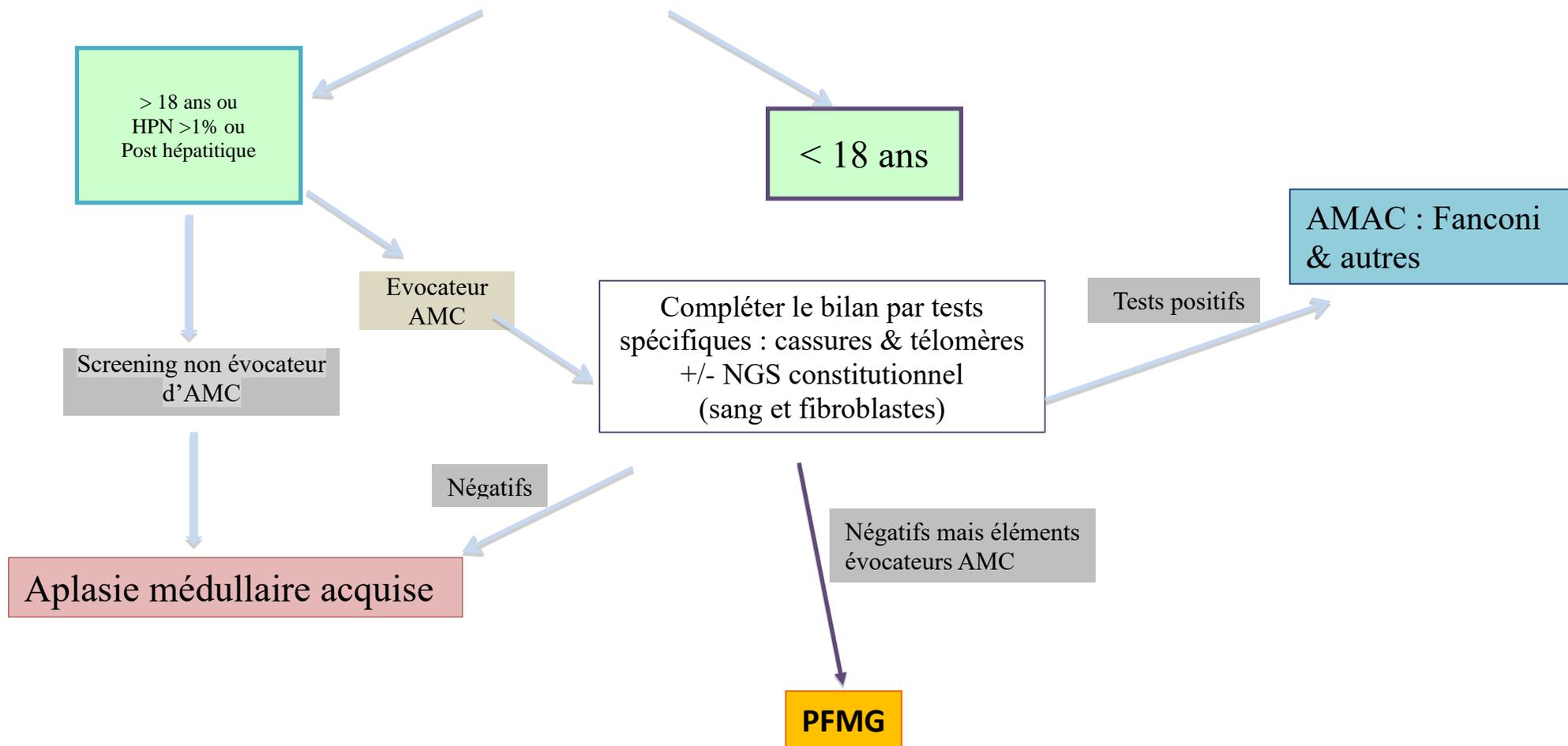
- 1) Dans certaines situations où il existe des éléments évidents pour une forme acquise (aplasie suraiguë, syndrome hépatite-aplasie typique ou clone HPN supérieur à 1%), le traitement pourra être débuté en l'absence de ces examens y compris chez les sujets de moins de 18 ans
- 2) En cas de forte suspicion de forme constitutionnelle, ce bilan pourra être plus exhaustif mais chez un enfant ou un jeune adulte, le traitement spécifique (immunosuppression ou greffe) ne devra pas être retardé de plus de 6 semaines par rapport au diagnostic en l'absence d'argument pour une forme constitutionnelle. Cette décision n'est pas toujours simple et peut être discutée en RCP nationale. Dans ce type de situation, une greffe de moelle avec un donneur non apparenté peut être discutée en RCP.
- 3) En l'absence de diagnostic génétique à l'issue des analyses génétiques classiques (test de cassure, NGS IBMF, téloméropathies ou anémie de Blackfan-Diamond), si il existe de forts arguments pour une forme constitutionnelle ou chez l'enfant en cas d'échec du traitement immunosuppresseur, il est recommandé de discuter en RCP nationale de réaliser une étude du génome en séquençage très haut débit dans le cadre du plan France médecine génomique (PFMG) sur ADN de fibroblastes (plateformes Sequia ou Auragen, voir annexe spécifique)

Arbre décisionnel pour orienter le bilan constitutionnel

Aplasie Médullaire

Bilan initial : Récupérer NFS ≤ 2 ans
ATCD familiaux
HbF & α FP

Examen clinique orienté, recherche de malformations (à compléter par imagerie)
Clone HPN
Cytogénétique médullaire



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

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

L'évaluation du degré de sévérité

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

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

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

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

L'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) distingue les aplasies très sévères qui ont des critères identiques à ceux de l'aplasie sévère mais avec une neutropénie < 0,2 G/L.

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

Prise en charge thérapeutique

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

Les traitements symptomatiques

Le support transfusionnel mérite une attention particulière

- **Anémie** : transfusion de culots globulaires (CG) ; le seuil de transfusion (7 à 9 g/dL) est à adapter selon l'âge, l'étiologie, la cause, la tolérance clinique, les comorbidités et la qualité de vie. Les CG doivent être phénotypés (Rh et KeL1) pour prévenir une allo-immunisation. Pour prévenir une GVH transfusionnelle, les CG seront irradiés pour les patients ayant reçu un traitement par sérum anti-lymphocytaire et/ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à partir du début du conditionnement. Une prévention de la surcharge en fer par des chélateurs du fer est à discuter si ferritinémie > 500 µg/l ou si le patient a reçu plus de 20 transfusions érythrocytaires (programme transfusionnel long) (cf ci-dessous paragraphe dédié).

- **Thrombopénie** : transfusion de concentrés de plaquettes (CP) en cas d'existence de signes hémorragiques et/ou plaquettes <10-20 G/L selon les facteurs de risque hémorragique et la tolérance clinique qui est propre à chaque patient. Le risque important d'allo immunisation justifie de limiter au maximum le nombre de transfusions de CP, notamment si une allogreffe est prévue. Il n'y a plus de recommandations de transfuser prioritairement en concentrés plaquettaires d'aphérese (CPA) les patients atteints d'aplasie ou allogreffés. Les CP ne sont plus irradiés. En l'absence de rendement transfusionnel et chez les sujets à haut risque (femmes multipares), une

recherche d'allo immunisation anti-HLA doit être réalisée. La polyimmunisation HLA peut rendre la prise en charge transfusionnelle complexe en raison des difficultés à disposer de CPA HLA compatibles. En l'absence de CPA HLA compatibles, il pourra être décidé de ne pas transfuser de manière prophylactique. L'administration du SAL est associée à une augmentation des besoins transfusionnels plaquettaires qui peut se prolonger pendant quelques jours après l'arrêt de ce traitement.

- **Chélation** : la surcharge en fer a un impact négatif sur l'hématopoïèse et potentiellement sur la morbi-mortalité post allogreffe. Elle doit être régulièrement dépistée par le dosage de la ferritinémie couplée au coefficient de saturation de la transferrine (présence de fer libre dans le sang si > 60%, ce qui est associé à une toxicité plus élevée sur les organes). Le bilan ferrique doit être fait tous les 2 à 3 mois selon le rythme des transfusions ; il doit être prélevé juste avant une transfusion et au mieux à jeun. Une chélation est idéalement recommandée si la ferritinémie est > 500 µg/L. En cas de surcharge importante, une IRM hépatique et cardiaque sont indiquées pour évaluer le degré de surcharge tissulaire.

Il n'y a pas de chélateur optimal chez les patients atteints d'AM : chacun d'entre eux expose à des difficultés de prescription ou des toxicités chez ces patients. Les effets secondaires potentiels (insuffisance rénale et agranulocytose en particulier) doivent être surveillés attentivement chez les patients atteints d'AM. En cas de toxicité rénale chez un patient sous ciclosporine, l'efficacité du traitement immunosuppresseur doit être la priorité.

Molécules	Problématiques posées dans l'aplasie
Deferoxamine - Desféral®	Abord sous cutané (en pratique tolérable avec des aiguilles de type « punaise ») Risque augmenté pour certaines infections : mucormycose, <i>Yersinia enterocolitica</i>
Deferasirox - Exjade®	Toxicité rénale majeure en cas d'association avec la ciclosporine Rares cas de toxicité médullaire
Deferriprone - Ferriprox®	Risque d'agranulocytose et de neutropénie, voire d'aplasie médullaire en cas de prédisposition

Il n'y a pas de recommandations validées quant au choix de la molécule. La déféroxamine (Desféral®) administrée par voie sous-cutanée (8 à 12h) peut être utilisée en première intention. Chez un patient hospitalisé, la voie veineuse est aussi possible en respectant la même durée de perfusion. Chez certains patients présentant une surcharge majeure, une combinaison de chélateurs peut être justifiée par exemple en période pré-greffe pour réduire au maximum la surcharge en fer.

Chez les patients en rémission de leur aplasie ou en post allogreffe, les saignées doivent être préférées aux chélateurs compte tenu de leur bonne efficacité et de l'absence d'effets indésirables. Le volume et le rythme de ces saignées seront adaptés à la tolérance clinique. Le nombre total de saignées sera lui déterminé par le suivi du bilan martial et de la surcharge en fer évaluée par l'IRM hépatique et cardiaque.

La prévention et le traitement des complications infectieuses :

- En l'absence de fièvre et avant tout traitement étiologique, l'hospitalisation n'est pas nécessaire
- Toute fièvre (définie par une température supérieure à 38,5°C une fois ou supérieure à 38°C à deux reprises à 4h d'intervalle) chez un patient atteint d'AM avec neutropénie < 0,5 G/L impose une hospitalisation en urgence et une antibiothérapie par voie veineuse. Le contrôle des paramètres vitaux est essentiel et tout signe de mauvaise tolérance hémodynamique impose l'avis d'un réanimateur
- Chez les patients ayant une aplasie médullaire acquise et une neutropénie < 0,5 G/L, une prophylaxie antifongique par posaconazole, voriconazole ou itraconazole est recommandée.

Dans les formes constitutionnelles où le risque d'infection fongique semble moindre, cette prophylaxie doit être évaluée au cas par cas et selon la sévérité de la neutropénie

- Une prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole et une prophylaxie des infections à HSV et VZV par aciclovir ou valaciclovir sont recommandées après l'association sérum anti-lymphocytaire et ciclosporine jusqu'à ce que le taux de lymphocytes CD4⁺ soit supérieur à 0.4 G/L (en cas d'allergie une prophylaxie par atovaquone peut être proposée). Un 1^{er} phénotypage lymphocytaire peut être réalisé à 3 mois. Le traitement par ciclosporine à lui seul ne justifie pas de prophylaxie de la pneumocystose ; mais chez les patients âgés, on pourra proposer également une prophylaxie du zona par valaciclovir
- Chez les patients ayant une AM constitutionnelle, la réalisation des vaccins protégeant contre les infections bactériennes (pneumocoques, méningocoques, haemophilus) et contre la grippe est recommandée, s'ils n'ont pas été déjà vaccinés dans le cadre du programme de vaccination recommandé par l'HAS
- Chez les patients ayant une AM acquise, les recommandations sont de suivre les recommandations vaccinales générales de l'HAS. Les vaccins vivants atténués doivent faire l'objet d'un avis de l'hématologue référent et sont contre-indiqués sous ciclosporine et /ou après traitement par SAL.

Facteurs de croissance hématopoïétiques :

- Le facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) n'est pas indiqué de façon systématique. Il peut être prescrit en traitement de courte durée en cas d'infection sévère ou pour favoriser le retour à domicile.
- L'érythropoïétine n'est en général d'aucune utilité en l'absence d'insuffisance rénale chronique
- Les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO) seront discutés dans le cadre du traitement étiologique.

Les traitements étiologiques

a) Aplasies médullaires acquises

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

Les traitements disponibles seuls ou en association sont :

- l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- le sérum anti-lymphocytaire (de cheval en ATU ou de lapin)
- la ciclosporine
- l'alemtuzumab
- les androgènes
- l'eltrombopag, un agoniste du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO)

Les autres immunosuppresseurs (corticoïdes, azathioprine, mycophénolate, sirolimus, cyclophosphamide) ne sont pas indiqués dans le traitement de l'aplasie médullaire. Les corticoïdes n'ont pas d'efficacité dans l'aplasie et ne doivent pas être associés en dehors de la prévention des effets secondaires du SAL.

Traitements de 1^{ère} ligne

Traitement immunosuppresseur de l'aplasie médullaire modérée de l'adulte et de l'enfant non éligible à l'allogreffe :

L'association SAL et ciclosporine est le traitement immunosuppresseur de référence des aplasies médullaires modérées chez l'adulte et des aplasies chez l'enfant. Depuis l'étude de Scheinberg

et al., 2011, le SAL de cheval (ATGAM) est proposé en 1^{ère} intention du fait de sa supériorité par rapport au SAL de lapin en termes de taux de réponse hématologique et de survie (grade A). Le délai moyen de réponse hématologique à ce traitement peut être long, de l'ordre de 3 mois en médiane (et peut aller jusqu'à 6 mois même si les aplasies médullaires modérées répondent habituellement plus au traitement immunosuppresseur que les formes sévères). La survie à 5 ans après traitement par SAL est de l'ordre de 90 % pour les formes non sévères (Peffault de Latour., 2018). L'ATGAM n'a pas encore d'AMM en France et fait à l'heure actuelle l'objet d'une ATU de cohorte. Une étude rétrospective réalisée en France incluant les patients traités dans le cadre de cette ATU de cohorte retrouve les mêmes résultats (de Latour., 2018).

Chez l'enfant, une évaluation précoce du traitement par ATGAM-ciclosporine peut être proposée à 3 mois afin de décider rapidement d'une allogreffe phéno-identique en cas d'échec complet (absence de réponse) avec pour objectif que la greffe soit réalisée entre 5 et 6 mois du SAL si l'échec est confirmé.

L'ATGAM est donné à la dose de 40 mg/kg par jour pendant 4 jours consécutifs par voie intraveineuse lente suivi par l'administration de ciclosporine. Le traitement par ciclosporine doit être prolongé pour une durée d'au moins 18 mois. L'annexe 4 détaille les modalités d'administration, de surveillance et de suivi du traitement SAL-ciclosporine et des patients atteints d'aplasie médullaire non allogreffés de façon plus générale (suivi à vie).

Traitement immunosuppresseur de l'aplasie médullaires sévères de l'adulte

En ce qui concerne les aplasies médullaires sévères chez l'adulte, une étude récente du centre de référence a démontré un bénéfice à ajouter l'eltrombopag, un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, à l'association SAL-Ciclosporine. Il s'agit de l'étude RACE : étude prospective randomisée de phase III comparant ATGAM (SAL de cheval) + ciclosporine versus ATGAM + ciclosporine + Eltrombopag dans le traitement de première ligne de l'aplasie médullaire sévère (Peffault de Latour NEJM 2022) (grade A). Le traitement par Eltrombopag était débuté à partir de J15 à la dose de 150 mg par jour jusqu'à 3 mois en cas de réponse complète ou 6 mois en cas de réponse partielle à 3 mois. Ce médicament doit être pris à jeun (2 heures avant et après au minimum) et à distance de tout produit laitier. L'arrêt du traitement était brutal d'un jour à l'autre entraînant la réintroduction de l'eltrombopag chez environ 20% des patients. Il est donc conseillé d'arrêter plus progressivement ce traitement après une diminution de dose de moitié pendant 2 mois et si la réponse reste stable. L'adjonction d'Eltrombopag au traitement par SAL-ciclosporine a permis d'augmenter la réponse globale d'environ 30% à 6 mois avec une médiane de réponse à 3 mois (versus 9 mois avec le traitement standard). Il n'a pas été mis en évidence de différence de toxicité entre les 2 bras. L'association Eltrombopag-SAL de cheval et ciclosporine devient donc le traitement de référence des patients adultes avec aplasie médullaire sévère ou très sévère non éligible à l'allogreffe. En revanche, chez l'enfant l'intérêt de cette association (Eltrombopag avec le SAL et la ciclosporine) n'a pas été démontré (Groarke BJH 2021) (grade C).

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

Particularité des personnes âgées (âge supérieur à 65 ans)

A noter que chez les patients âgés, le traitement de référence est l'association SAL-ciclosporine-eltrombopag s'il n'existe pas des comorbidités cardiovasculaires ou rénales ou un risque de perte d'autonomie trop élevé lié à l'hospitalisation prolongée (Contejean et al., 2019) (grade C). Chez les sujets de plus de 65 ans ayant des comorbidités en particulier cardiovasculaires rendant déraisonnable le traitement par SAL, l'eltrombopag peut être utilisé au mieux en association à la ciclosporine voire en monothérapie (Lengline et al., 2018) (grade C). Des études en cours évaluent de manière prospective cette pratique (étude EMEA « Efficacité et tolérance de l'eltrombopag auprès de patients atteints d'aplasie médullaire modérée acquise traités avec de la ciclosporine » (NCT 02773225) , Etude SOAR « Eltrombopag associé à la ciclosporine en première intention dans les AM sévères » (NCT 02998645, présentée ASH 2021) et l'étude « Eltrombopag dans les aplasies médullaires modérées » du National Institute of Health (NIH) (Fan Xand al., 2020) (grade B).

Les données sur l'utilisation du romiplostim, un autre ARTPO, dans l'aplasie médullaire en première ligne ne sont pas robustes pour le moment (études en cours).

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

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

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

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

- Le rejet ou la non-prise du greffon demeure un problème significatif après une greffe de moelle osseuse (GMO) pour AM (10-20 %). L'incidence des rejets/non-prises diminue significativement si 1) le greffon est riche ($CD34^+ > 3 \text{ à } 5 \times 10^6 / \text{kg}$ de poids du receveur) et non manipulé, 2) si le patient n'est pas allo-immunisé contre des antigènes majeurs d'histocompatibilité (d'où l'importance d'une politique transfusionnelle adaptée à ces patients), et 3) si le conditionnement pré-greffe est suffisamment immunosuppresseur. Le conditionnement proposé en situation géno-identique réduit la probabilité de rejet/non-prise à moins de 5 % (essai randomisé comparant cyclophosphamide seul à cyclophosphamide + SAL) (Champlin et al., 2007) (grade A). L'irradiation corporelle totale est abandonnée dans les greffes géno-identiques en 1^{ère} ligne en raison de son potentiel carcinogène.
- La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) est la principale complication de l'allogreffe. L'incidence de GVH aiguë sévère (grades III-IV) est d'environ 15 % actuellement. Elle est d'autant plus fréquente et sévère que le patient est plus âgé. Un essai randomisé chez les patients greffés pour AM acquises comparant ciclosporine seule à l'association ciclosporine + méthotrexate a montré une réduction significative de la GVH avec le traitement combiné (Locatelli et al., 2000). L'utilisation de moelle osseuse comme source de cellules est essentielle pour réduire le risque de GVH, de même que la durée de la prophylaxie par ciclosporine (Schrezenmeier et al., 2007, Bacigalupo et al., 2012) (grade A).
- Chez les sujets de moins de 18 ans, il est actuellement discuté de proposer en 1^{ère} ligne une allogreffe *phéno-identique* si un donneur HLA identique 10/10 non apparenté est rapidement disponible et l'allogreffe faisable en moins de 2 mois à compter de l'inscription du fait des très bons résultats dans cette population (Dufour et al., 2015). Cependant, il n'existe pas d'étude suffisamment étayée pour recommander cette approche systématiquement. Un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (MUD upfront, NCT 05419843) va permettre de réaliser une étude prospective pour évaluer cette stratégie. Ces situations doivent être discutées en RCP nationale au cas par cas car les modalités de greffe notamment le conditionnement sont très particulières. Un doute sur une origine constitutionnelle peut être aussi une incitation à une allogreffe d'emblée.

Le suivi d'un patient allogreffé pour une aplasie médullaire est détaillé en **annexe 5**.

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

Traitements de 2^{ème} ligne

Un deuxième traitement par SAL et ciclosporine peut être proposé chez les patients de plus de 30 ans n'ayant pas de donneurs 10/10, en particulier chez les patients en rechute ou en réponse partielle. Une association avec eltrombopag est logique dans cette situation (grade C).

Eltrombopag

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

Chez l'adulte, le traitement est initié à la dose de 75 mg par jour, augmenté à J10-15 à 150 mg si la tolérance hépatique et digestive est satisfaisante. Ce médicament doit être pris à jeun (2 heures avant et après au minimum) et à distance de tout produit laitier. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 4 à 6 mois pour évaluer son efficacité. Une augmentation de la posologie à 225 mg/j est possible après 3 à 6 mois de traitement en cas de bonne tolérance (20% de réponse supplémentaire en 3 à 6 mois). Une fois la meilleure réponse obtenue, une diminution progressive est nécessaire (palier de 50% de la dose toutes les 8 semaines sous surveillance de l'hémogramme) en raison du risque élevé de rechute. Une évaluation médullaire avec examen cytogénétique est impérative avant traitement et à 6 mois.

Chez l'enfant, il n'y pas d'indication en 1^{ère} ligne ; une utilisation en cas d'échec peut être discutée en RCP.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Chez les patients en échec du traitement immunosuppresseur ou en rechute précoce, une allogreffe peut être discutée en 2^{ème} ligne pour les sujets de moins de 30 ans (et jusqu'à 40 ans selon l'état général du patient) ayant un donneur HLA compatible phéno-identique 10/10 et les patients de plus de 40 ans ayant un donneur géno-identique.

Chez les patients de plus de 50 ans, une allogreffe ne sera proposée au cas par cas seulement en cas d'échec des autres traitements possibles du fait du risque élevé de la mortalité liée au traitement pour ce groupe d'âge.

Les 2 conditionnements (détaillés en annexe 5) proposés pour ces allogreffes phéno-identiques sont :

- Pour les patients de moins de 50 ans : fludarabine, cyclophosphamide, SAL et irradiation corporelle totale (ICT) ou total body irradiation (TBI) 2 Gy remplacée par SAL double dose (15mg/kg) en deçà de 14 ans
- Chez les patients de plus de 50 ans : fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab (Campath® , Sanofi-Genzyme, Gentilly, France, en ATU) associés à une prophylaxie de la GVH par ciclosporine

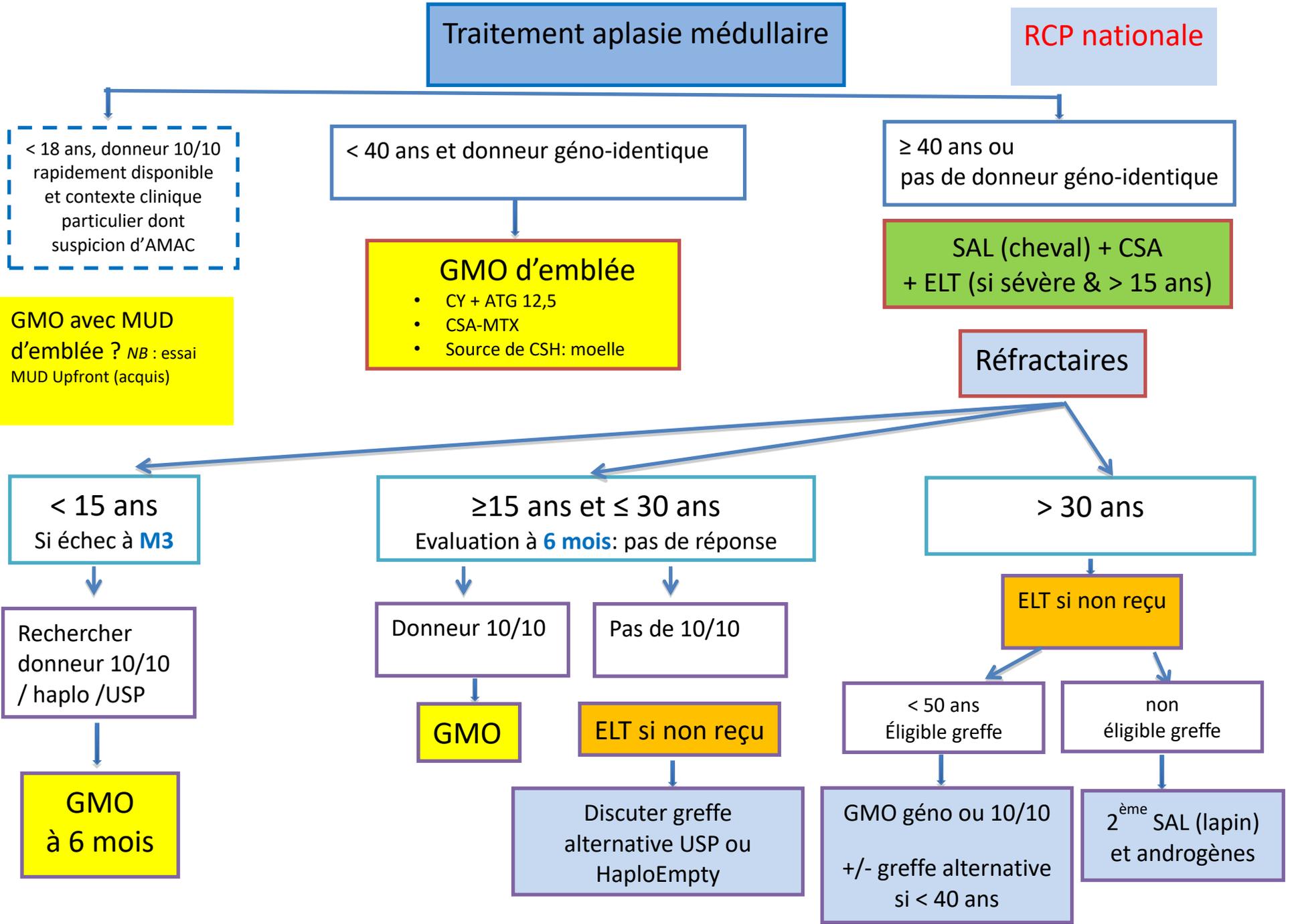
Pour les patients réfractaires de moins de 30 ans, une allogreffe alternative (donneur 9/10, haplo-identique ou unité(s) de sang placentaire(s)) est à discuter en RCP nationale. Un protocole de phase 2 national évalue les résultats de l'allogreffe haploidentique dans cette stratégie (HaploEmpty, NCT 05126849).

Autres traitements :

La ciclosporine en monothérapie ne doit pas être utilisée en 1^{ère} ligne en dehors de situations où l'association SAL-ciclosporine ou l'allogreffe sont impossibles du fait de comorbidités. Cette molécule bloque spécifiquement l'activation et la prolifération du lymphocyte T. Le taux de réponse globale de la ciclosporine donnée seule (sans SAL ni androgènes) est d'environ 30-40 %. Comme pour le SAL, la réponse au traitement est d'autant plus importante que la maladie est moins sévère (60 % dans les formes non sévères, 34% dans les formes sévères, et seulement 25 % pour les formes très sévères de la maladie). Une fois la réponse obtenue, le traitement doit être poursuivi pendant une année à dose optimale puis diminué progressivement par palier de 10% sous surveillance de l'hémogramme ; l'expérience du CR aplasies médullaires est en faveur de paliers de 3 mois, bien que certaines équipes proposent une décroissance plus rapide. Il est recommandé à la phase initiale d'obtenir des taux résiduels plasmatiques d'au moins 200 ng/ml

et en cas d'intolérance rénale, d'obtenir la dose maximale rénale tolérée (l'urée est un marqueur plus fiable que la créatinine).

Les androgènes : les données publiées étant extrêmement limitées, ce traitement doit être réservé aux formes réfractaires ou en rechute non éligibles à un autre traitement. Chez les patients en rechute ou réfractaires non éligibles à une allogreffe de CSH, les androgènes permettent d'obtenir une réponse chez environ 30% des patients. Le seul androgène disponible actuellement en France est le danazol. Chez l'adulte, il est généralement prescrit à la posologie de 200 mg x2/j et il peut être augmenté par paliers de 4 semaines jusqu'à 800 mg/j. Chez l'enfant, on débute à la posologie de 5 mg/kg/j. Il est nécessaire une fois la réponse obtenue de diminuer progressivement la dose sous surveillance de l'hémogramme jusqu'à la dose minimale efficace voire l'arrêt. Un traitement prolongé de plus d'un an doit faire l'objet d'une surveillance annuelle de l'imagerie hépatique (idéalement scanner injecté ou IRM si pas de contre-indications) du fait du risque de tumeurs ; ce risque persistant après l'arrêt du traitement justifiant une surveillance prolongée. Chez l'homme, une surveillance prostatique doit être mise en place.



Traitement aplasie médullaire

RCP nationale

< 18 ans, donneur 10/10 rapidement disponible et contexte clinique particulier dont suspicion d'AMAC

< 40 ans et donneur géno-identique

≥ 40 ans ou pas de donneur géno-identique

GMO avec MUD d'emblée ? NB : essai MUD Upfront (acquis)

GMO d'emblée

- CY + ATG 12,5
- CSA-MTX
- Source de CSH: moelle

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

Réfractaires

< 15 ans
Si échec à M3

≥15 ans et ≤ 30 ans
Evaluation à 6 mois: pas de réponse

> 30 ans

Rechercher donneur 10/10 / haplo /USP

Donneur 10/10

Pas de 10/10

ELT si non reçu

GMO à 6 mois

GMO

ELT si non reçu

Discuter greffe alternative USP ou HaploEmpty

< 50 ans
Éligible greffe

non éligible greffe

GMO géno ou 10/10 +/- greffe alternative si < 40 ans

2^{ème} SAL (lapin) et androgènes

b) Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)

L'HPN est étroitement associée à l'aplasie médullaire acquise : 30% des patients adultes avec AMA ont un clone HPN au diagnostic et 25% des patients adultes avec une HPN développeront une aplasie médullaire au cours du suivi. Les clones HPN au diagnostic sont plus rares chez l'enfant.

La surveillance d'un patient atteint d'AMA inclut ainsi le dépistage régulier de l'HPN et de ses complications, et inversement le suivi d'un patient atteint d'HPN respecte les mêmes impératifs que celui d'un patient atteint d'aplasie médullaire concernant le dépistage et le traitement de l'insuffisance médullaire mais aussi le risque d'évolution clonale vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë myéloblastique.

L'annexe 6 détaille le suivi, le traitement et la surveillance des patients atteints d'HPN.

Le traitement des formes hémolytiques repose sur les inhibiteurs du C5, eculizumab ou ravulizumab (Sicre de Fontbrune et al., 2018). Il existe chez ces patients un risque élevé de thrombose qui nécessite d'appliquer les mêmes règles de prudence que celles des patients ayant une thrombophilie héréditaire.

En cas d'aplasie sévère associée, l'algorithme thérapeutique suit les recommandations de traitement de l'aplasie (traitement immunosuppresseur ou allogreffe de CSH).

c) Aplasies médullaires constitutionnelles (AMC)

Les AMC sont des pathologies rares. Cependant, les progrès de la génétique moléculaire au cours de la dernière décennie ont conduit à une augmentation continue du nombre de syndromes identifiés. De ce fait le nombre de patients enfants et adultes identifiés comme atteints de ces syndromes augmente en proportion.

Les principales AMC sont :

- la maladie de Fanconi
- les téloméropathies (anciennement nommées dyskératoses congénitales)
- les syndromes *SAMD9/SAMD9L*,
- l'amégacaryocytose congénitale (mutations de *MPL*) qui évolue fréquemment vers une aplasie médullaire et les plus rares mutations constitutionnelles de *THPO*

Les autres pathologies constitutionnelles responsables de pancytopenies centrales et pouvant occasionnellement se présenter comme des aplasies médullaires sont :

- le syndrome de Shwachman Diamond
- le syndrome *GATA2*
- l'anémie de Blackfan-Diamond (aplasie exceptionnelle et rarement sévère si on considère les données de l'hémogramme)
- enfin, de nombreuses autres entités génétiques rares récemment identifiées (*MECOM*, *ERCC6L2*, *LIG4*,..)

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

- 1) L'absence d'indication à un traitement immunosuppresseur
- 2) Discussion de l'indication d'allogreffe de CSH :
 - certains diagnostics doivent être réalisés en urgence en raison d'une part de la nécessité d'adapter les modalités de réalisation de l'allogreffe dans la maladie de Fanconi et les téloméropathies
 - l'absence d'indication systématique dans certaines situations comme les syndromes *SAMD9/SAMD9L* et certaines téloméropathies justifie aussi un diagnostic génétique précoce
 - pour d'autres diagnostics constitutionnels, la diagnostic génétique n'est pas nécessaire pour choisir le conditionnement
- 3) Les aspects génétiques : conseil génétique et enquête familiale (dont sélection du donneur en particulier)

- 4) La prise en charge des atteintes extra-hématologiques initiales et apparaissant au cours de l'évolution nécessitant une prise en charge multidisciplinaire coordonnée
- 5) Le risque d'évolution clonale médullaire (syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë) justifiant une surveillance médullaire et aussi de tumeurs solides dans certaines pathologies justifiant un dépistage adapté à la pathologie génétique

Les spécificités cliniques, biologiques et la prise en charge de chaque type d'AMC sont détaillées dans les annexes 7 à 10.

La maladie de Fanconi (annexe 7)

La prise en charge de la maladie de Fanconi une fois le diagnostic établi est dominée par la surveillance hématologique (apparition des cytopénies et anomalies clonales) et par le dépistage des carcinomes épidermoïdes (cancer de la tête et du cou, voies aéro-digestives, pelvis). L'apparition de besoins transfusionnels ou d'anomalies clonales de mauvais pronostic doit faire discuter l'allogreffe de moelle si un donneur HLA compatible géno ou phéno-identique 10/10 est identifié (annexe 5). Les allogreffes alternatives doivent faire l'objet d'une discussion en RCP aplasie nationale compte tenu des résultats encore préliminaires.

En l'absence de donneur compatible, les soins de supports ou les androgènes peuvent être proposés.

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

Les téloméropathies (annexe 8)

Les téloméropathies sont un ensemble de maladies génétiquement et phénotypiquement hétérogènes, caractérisées par un déficit constitutionnel de la maintenance des télomères. Les téloméropathies sont diagnostiquées à tout âge de la vie, mais des symptômes précoces sont le plus souvent corrélés à une sévérité plus importante.

Les manifestations hématologiques sont variables : thrombopénie isolée ou associée à une macrocytose, hypoplasie médullaire, aplasie médullaire ou syndrome myélodysplasique (SMD), déficit immunitaire.

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

Les atteintes hépatiques sont variables et souvent sous-estimées du fait d'un bilan biologique hépatique peu perturbé malgré leur sévérité. L'hypertension portale est souvent la première manifestation.

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

Les androgènes peuvent être proposés en 1^{ère} ligne en cas d'atteinte hématologique sévère. L'allogreffe peut être proposée en cas d'échec, si un donneur 10/10 non porteur est identifié, avec des conditionnements adaptés et après avoir éliminé une contre-indication liée aux autres atteintes d'organe. Les atteintes extra-hématologiques doivent être dépistées régulièrement.

L'anémie de Blackfan-Diamond (annexe 9)

L'anémie de Blackfan-Diamond est une insuffisance médullaire (érythroblastopénie congénitale) secondaire à un blocage de maturation des progéniteurs érythroïdes (BFU-e/CFU-e) et qui concerne principalement la production des globules rouges. Une variation allélique (incluant une large délétion) dans un gène de protéine ribosomique (23 gènes impliqués) est identifiée chez

près de 75% des patients (Da Costa et al., 2020). Le diagnostic est le plus souvent fait tôt dans la vie, en règle générale avant 1 an : un diagnostic après l'âge de 4 ans est rare mais possible, y compris à l'âge adulte dans des formes avec anémie peu sévère. Plus de la moitié des patients ont un retard de croissance et des malformations associées, les plus fréquentes étant des malformations de la tête (fentes labio-palatines), des pouces, du cœur et du tractus urogénital.

A l'âge pédiatrique, la prise en charge est dominée par le traitement de l'anémie (transfusions ou corticoïdes >1 an), des malformations associées et par le suivi de la croissance. Les 3 approches thérapeutiques possibles sont : 1) la corticothérapie, 2) le support transfusionnel au long cours et 3) la greffe de CSH. La greffe peut être indiquée chez les patients cortico-résistants (ou dépendants de fortes doses de corticoïdes, supérieures à 0,3 mg/kg/j) ; le consensus retient les greffes avec un donneur de la fratrie HLA identique (chez qui on doit exclure une forme silencieuse de la maladie (absence de macrocytose, eADA normale et absence de la variation allélique causale) ou non apparenté 10/10. La greffe doit idéalement être faite avant l'âge de 5 ans. A l'âge adulte s'ajoute le conseil génétique en cas de désir d'enfant, le dépistage des évolutions hématologiques (perte de la réponse aux corticoïdes, survenue d'un syndrome myélodysplasique) et enfin le dépistage des tumeurs solides (en particulier l'ostéosarcome chez l'adolescent et le cancer du côlon (Vlachos A et al., 2018).

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

L'amégacaryocytose congénitale et les atteintes liées à des mutations de *THPO*

Bien que très rares, ces deux pathologies génétiques sont détaillées car elles justifient d'une prise en charge thérapeutique spécifique du fait du risque important de rejet après allogreffe de CSH pour la première qui nécessite un conditionnement adapté et du risque presque constant de non prise de greffe pour la seconde. Le diagnostic génétique de ces entités est donc impératif.

L'amégacaryocytose congénitale est une maladie très rare, autosomique récessive, liée à des mutations bi-alléliques du gène *MPL* (récepteur de la thrombopoïétine) qui se caractérise par une thrombopénie néonatale le plus souvent symptomatique. L'évolution se fait dans presque tous les cas vers une aplasie médullaire avec pancytopénie. Chez certains patients ayant une forme moins sévère, le diagnostic peut être posé tardivement dans l'enfance devant une pancytopénie. Le diagnostic d'amégacaryocytose congénitale repose sur l'analyse moléculaire du gène *MPL*. La prise en charge thérapeutique repose sur la greffe de moelle après un conditionnement myéloablatif.

Des mutations bi-alléliques du gène de la thrombopoïétine (*THPO*), ont été récemment rapportées chez des enfants ou adolescents présentant des pancytopénies prédominant sur la lignée plaquettaire. L'allogreffe de moelle chez ces patients a été compliquée de non prises probablement liées au déficit en thrombopoïétine (TPO). L'eltrombopag semble efficace chez ces patients. Des évolutions clonales ont cependant été observées. La prise en charge thérapeutique de ces pathologies rares doit être systématiquement discutée en RCP aplasie ou RCP greffe pédiatrique.

Les syndromes *SAMD9/SAMD9L* (annexe 10)

Ces syndromes récemment caractérisés de phénotypes proches sont caractérisés sur le plan hématologique par l'association fréquente dès le diagnostic d'une monosomie 7 et par la possibilité d'une amélioration spontanée de l'aplasie grâce à des phénomènes de compensations génétiques. Les cytopénies peuvent apparaître brutalement, parfois dans les suites d'une infection ou d'une vaccination, et ce début aigu peut mimer une forme acquise. L'atteinte extra-hématologique est hétérogène et inconstante au diagnostic.

Le suivi du patient

Les objectifs du suivi du patient atteint d'aplasie médullaire dépendent de la **cause** de l'aplasie et du **traitement**.

Chez les patients non greffés, quelle que soit la cause, le dépistage d'une évolution clonale est fondamental. Ce dernier est basé sur la réalisation régulière d'un myélogramme avec étude cytogénétique et moléculaire. La fréquence dépend du diagnostic étiologique de l'aplasie et est détaillée dans les annexes spécifiques. L'HPN fait l'objet des mêmes recommandations de suivi que les aplasies médullaires acquises car présente les mêmes risques d'évolution clonale à long-terme.

Chez les patients allogreffés, le suivi est basé sur le dépistage des complications de l'allogreffe et des complications inhérentes à la cause de l'aplasie (annexe 5).

Chez les patients atteints de maladie de Fanconi et dans une moindre mesure de téloméropathies et d'anémie de Blackfan-Diamond, le dépistage des cancers solides est au centre de la prise en charge des patients (voir les annexes).

Prise en charge de situations particulières

Ne seront abordés ici que des situations non exceptionnelles et pour lesquelles des recommandations peuvent être établies.

Fertilité

La question de la fertilité doit être abordée avant tout traitement (Poirot et al., 2014).

La loi de bioéthique de juillet 2004 statue que «En vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale, avec son consentement et, le cas échéant, celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur lorsque l'intéressé mineur ou majeur fait l'objet d'une mesure de tutelle, lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité, ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée ».

Dès lors, lorsqu'une procédure d'allogreffe est envisagée en traitement d'une aplasie médullaire, constitutionnelle ou idiopathique, le patient doit se voir proposer une consultation spécialisée en médecine de procréation, même si les conditionnements les plus souvent utilisés dans ces situations sont non myéloablatifs et donc a priori peu susceptibles d'induire une hypofertilité ou une stérilité. La balance bénéfique/risque chez les patients atteints d'AM présentant un risque élevé de complications hémorragiques et/ou infectieuses doit être expliquée et évaluée attentivement, de même que l'impact délétère du retard à la greffe. Des techniques de préservation de fertilité peuvent également être proposées après l'allogreffe ce qui justifie, en l'absence de préservation préalable un suivi spécialisé.

1/ Préservation de la fertilité chez la fille et le garçon avant la puberté (Dalle JH et al., 2017).

Avant la ménarche chez la jeune fille et avant l'âge de 12-13 ans et un stade de Tanner P3-T3, il n'est pas possible d'envisager de préserver des gamètes. Seules les techniques de cryo-préservation de tissus gonadiques sont envisageables. Celles-ci peuvent ne pas être envisageables en cas de thrombopénie ou de neutropénie profondes en raison des risques hémorragiques ou d'infections.

a. Chez la fille pré-pubère : la cryoconservation de cortex ovarien, zone qui contient les ovocytes, est une technique proposée depuis environ 20 ans. Des grossesses ont été rapportées après réimplantation hétéro ou orthotopique du tissu congelé après allogreffe pour pathologie non maligne.

b. Chez le garçon pré-pubère : il est possible de proposer une cryoconservation de pulpe testiculaire mais celle-ci ne contenant de spermatogonies ou de spermatozoïdes qu'à partir de la période pré-pubertaire, il s'agit d'une technique expérimentale sans application pratique à ce jour.

2/ Préservation de la fertilité chez le sujet pubère :

a. Chez l'homme : il est indispensable de proposer une consultation au CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain) pour recueil et cryoconservation de sperme.

b. Chez la femme : il peut être proposé la réalisation d'une stimulation pour prélèvement de follicules et d'ovocytes secondaires en vue soit de vitrification de gamètes ou de fécondation *in vitro* suivie d'une préservation d'embryons (technique réservée aux couples). Comme pour la cryopréservation de tissus gonadiques, la stimulation et les ponctions transvaginales nécessaires à ces techniques peuvent être contre-indiquées par la thrombopénie ou la neutropénie. Chez une femme avec un partenaire stable, la congélation d'embryons, en théorie possible, n'est que rarement compatible avec l'urgence de la prise en charge.

Cas de la survenue d'une grossesse (en dehors du contexte de greffe de moelle) :

La grossesse est une situation à haut risque du fait du risque de rechute ou d'aggravation de l'aplasie pouvant ne pas être réversible à l'issue de la grossesse. Bien qu'il n'existe aucune étude d'envergure sur grossesse et ciclosporine, les données existantes sur le risque tératogène sont rassurantes. C'est actuellement le seul traitement qui peut être proposé chez la femme enceinte. La ciclosporine passe la barrière placentaire et les taux sanguins chez le fœtus sont d'environ un tiers des taux sanguins maternels. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=711.

Thromboses et HPN

Les thromboses artérielles et veineuses font la gravité de l'HPN et étaient la principale cause de morbi-mortalité avant que le traitement par eculizumab (anti-facteur 5 du complément) soit disponible. Ce traitement, a permis de réduire de façon significative la fréquence des thromboses (réduction de plus de 80% du nombre d'évènements thrombotiques, confirmé sur des études de vraies vies (Kelly et al., 2011 ; Loschi et al, 2016)). Les thromboses restent une complication de l'HPN à prévenir et dépister en particulier à la phase inaugurale de la maladie ou dans un contexte pro-inflammatoire responsable d'une augmentation de la synthèse du complément et d'une diminution de l'activité des anti C5.

1/ Prophylaxie primaire

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

2/ Traitement curatif

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

- De débiter une anticoagulation curative efficace par HBPM puis AVK. Cette anticoagulation est actuellement poursuivie à vie : en effet, un antécédent de thrombose est un facteur de risque de survenue d'une nouvelle thrombose. En cas de risque hémorragique élevé (thrombopénie sévère par exemple), la balance bénéfique/risque doit être évaluée au cas par cas et selon l'inhibition du complément. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) n'ont pas été évalués dans cette population.
- De débiter un traitement par un inhibiteur du C5 (eculizumab ou ravulizumab) si le patient n'est pas traité, d'intensifier le traitement par eculizumab si le patient est déjà traité mais que le complément est mal bloqué ou dans une situation inflammatoire aiguë (infection, chirurgie, post partum par exemple). Ces situations peuvent nécessiter la

réalisation d'une perfusion anticipée d'eculizumab à 900 mg ou d'augmenter les doses à 1200 mg).

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

Transition enfant-adulte

La transition enfant-adulte est une période critique à haut risque de rupture de soins et de suivi. Il est conseillé de mettre en œuvre un programme de transition qui nécessite une collaboration étroite entre l'équipe pédiatrique et de médecine d'adulte (avec identification de référents au sein de l'équipe adulte).

Elle nécessite plusieurs étapes :

- une phase préparatoire en pédiatrie : bien en amont de la transition, préparer l'adolescent au changement d'équipe. Reconnaître ses réticences au changement. Avoir le souci de son autonomisation dans la prise en charge de sa maladie. Lui proposer une première partie de consultation sans ses parents. Nommer tôt le futur médecin référent adulte et prendre en considération une éventuelle préférence de genre. S'informer des habitudes de travail du médecin d'adulte. Préparer une synthèse du dossier destinée au patient et au médecin adulte
- une phase de transfert : dans la mesure du possible faire une 1^{ère} consultation commune avec le médecin d'adulte. Si possible, favoriser des consultations alternées la première année. S'aider d'une infirmière de liaison avec visite du secteur adulte. Prévoir une flexibilité du transfert (16-20 ans) en fonction de la maturité du patient. Cette phase doit correspondre si possible à une période calme de la maladie
- une phase d'accueil dans le service d'adultes : prévoir une consultation prolongée au cours de laquelle seront communiqués les noms des principaux spécialistes d'organes auxquels le patient sera référé. S'ils ne sont pas absolument indispensables, les examens complémentaires seront évités au cours de cette première consultation. Apprécier les connaissances de la maladie, s'informer des habitudes de vie.

Education thérapeutique

Selon l'HAS en 2014, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle est un processus continu, qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

Elle doit veiller à ce que le patient 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 (cf liste des associations dans paragraphe « liens utiles » en début de document). Les « journées patients » organisées par les associations affiliées au centre de référence et celles organisées par Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) participent également à l'ETP.

Des livrets (Aplasia médullaire et HPN) mis à jour en octobre 2022 sont disponibles et diffusés par le centre de référence ce qui permet au patient et son entourage d'avoir un support d'explication écrit sur l'aplasie médullaire et sa prise en charge et sur l'HPN.

[LIVRET PATIENT APLASIE MEDULLAIRE](#)

[LIVRET PATIENT HPN & FAQ](#)

Dans le cas de la greffe de moelle osseuse, la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) diffuse un carnet de suivi national (Bull Cancer 2021;108:S87–S89). Ce carnet de suivi est un support d'échange entre le patient et les soignants. Il est un outil d'aide au patient, qui lui appartient, qu'il investit et qu'il peut donc personnaliser.

La consultation infirmière, la consultation avec un pharmacien clinique quand cela est possible sont des interventions importantes dans l'ETP.

Annexes

Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce guide et conflits publics d'intérêts

Ce travail a été coordonné par le Pr Régis Peffault de Latour, coordonnateur du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, Service d'hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis, Paris en collaboration avec le Pr Thierry Leblanc, site constitutif du centre de référence pédiatrique de l'Hôpital Robert Debré à Paris.

Rédacteurs 2019 – 2023 (*pas d'indication si rédacteurs en 2019 et 2023*) :

Dr Bénédicte Bruno	Service d'hématologie pédiatrique, Centre de compétence du CR CHU de Lille-Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
Pr Jean-Hugues Dalle	Service d'hémato-immunologie pédiatrique, Centre constitutif du CR Hôpital Robert-Debré, GHU APHP-Nord Université Paris Cité, Paris
Dr Mony Fahd (2023)	Service d'hémato-immunologie pédiatrique, Centre constitutif du CR Hôpital Robert-Debré, Paris
Dr Edouard Forcade (2023)	Service d'hématologie et de thérapie cellulaire Centre de compétence du CR CHU de Bordeaux
Dr Claire Galambrun (2019)	Service d'hématologie-Oncologie pédiatrique, Centre de compétence du CR Hôpital de la Timone, Marseille
Pr Caroline Kannengiesser (2023)	Laboratoire de génétique Laboratoire de référence « génétique constitutionnelle des téloméropathies » Hôpital Bichat, GHU APHP-Nord Université Paris Cité,
Dr Lise Larcher (2023)	Service d'hématologie biologique Laboratoire de référence « diagnostic intégratif des aplasies médullaires » Hôpital Saint-Louis, Paris
Pr Thierry Leblanc	Service d'hémato-immunologie pédiatrique Centre constitutif du CR Hôpital Robert-Debré, Paris
Pr Régis Peffault de Latour	Service d'hématologie greffe Centre coordonnateur du CR Hôpital Saint-Louis, GHU APHP-Nord Université Paris Cité, Paris

Dr Cécile Renard (2023) Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique
Hospices Civil de Lyon

Dr Flore Sicre de Fontbrune Service d'hématologie greffe
Centre coordonnateur du CR
Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr Jean Soulier Service d'hématologie biologique
Laboratoire de référence « diagnostic intégratif des
aplasies médullaires »
Hôpital Saint-Louis, GHU APHP-Nord Université Paris
Cité, Paris

Relecteurs :

Pr Gérard Socié Service d'hématologie greffe
Hôpital Saint-Louis, GHU APHP-Nord Université Paris
Cité, Paris.

Pr Françoise Mechinaud (2023) Service d'hémato-immunologie pédiatrique,
Hôpital Robert-Debré, Paris

Membres des centres de compétence :

Dr Arthur Sterin (2023) Département d'hématologie-immuno-oncologie
pédiatrique
Hôpital Timone Enfant, Marseille

Dr Louis Terriou Service médecine Interne
Hôpital Claude Huriez, Lille

Dr Marie Angoso (2023) Hématologie et Cancérolgie pédiatrique
CHU Bordeaux

Laboratoires de référence associés au centre de référence

Pr Lydie Da Costa Laboratoire d'hématologie biologique
Laboratoire de référence « diagnostic de l'anémie de
Blackfan-Diamond »
Hôpital Robert-Debré, GHU APHP-Nord Université Paris
Cité, Paris

Médecins et autres professionnels de santé non affiliés au centre de référence

Pr Jean Claude Carel Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique
Hôpital Robert-Debré, Paris

Mme Anais Ernault (2019) Neuropsychologue
Hôpital Robert-Debré, Paris

Dr Anne-Claire Leprêtre (2019) Etablissement Français du Sang
Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr Sandrine Passemard (2019) Médecin neurogénétiicien
Hôpital Robert-Debré, Paris

Dr Maxime ESKENAZI (2023) Médecin généraliste
Cabinet médical, Marseille

Représentant des associations de patients

Mr Farid Ouabdesselam (2023) Association AFMF
Mr Adel Ayad (2023) Association HPN France-Aplasia Médullaire
Mr Marcel Hibert Association AFMBD

Membre du centre de référence :

Mme Isabelle Brindel Chef de projets du CR

Déclarations publiques d'intérêts

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Annexe 2 : Phénotype, génétique et évolution hématologique des aplasies médullaires constitutionnelles

Syndrome	Gènes (transmission) impliqués	Phénotype clinique	Phénotype hématologique, fréquence des aplasies	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises
Maladie de Fanconi (Cf annexe 7)	22 gènes <i>FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG (XRCC9), FANCI, FANCIJ (BRIP1), FANCL (PHF9), FANCM, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCQ (XPF), FANCR (RAD51), FANCS (BRCA1), FANCT (UBE2T), FANCU (XRCC2), FANCV (REV7/MAD2L2), FANCW (RFD3).</i> <i>AR sauf FANC-B lié à l'X et FANCR (RAD51) AD.</i>	Inconstant (70%) RCIU, petite taille Visage « fin » et triangulaire Tâches café au lait ou achromiques (d'apparition progressive) Malformations osseuses (pouces, doigts, avant-bras), rénales, cardiaques ...	Anémie arégénérative, macrocytose, thrombopénie, pancytopénie (âge médian 7 ans ; 90% à 40 ans). Moelle hypoplasique, érythroblastique. Dysérythropoïèse aspécifique.	SMD hypoplasique. Incidence cumulative de SMD/LAM : 40% à 40 ans, surviennent surtout à partir de 15 ans (sauf groupe D1/BRCA2 avant 5 ans)	Fréquentes translocations déséquilibrées avec gain 1q et 3q ou délétion 7q ou 21q/ <i>RUNX1</i> (absentes dans les LAM de novo). 1q+,11q- et 20q- non péjoratives si isolées; 7q-, 7-, 3q+ et caryotypes complexes péjoratifs. Anomalies de <i>RUNX1</i> , souvent cryptiques, de mauvais pronostic. (mutations et translocation <i>RUNX1</i>)

Téломéropathies/ dyskératose congénitale	<i>DKC1</i> (lié à l'X), <i>TERC</i> (AD & AR), <i>TERT</i> (AD & AR), <i>TINF2</i> (AD), <i>RTEL1</i> (AD & AR), <i>CTC1</i> (AR), <i>ACD</i> (AR & AD), <i>PARN</i> (AD & AR), <i>NOPI10</i> (AR & AD), <i>WRAP53</i> (AR), <i>ZCCHC8</i> , <i>NHP2</i> (AR& AD), <i>STN1</i> (AR), <i>RPA1</i> (AR), <i>POT1</i> (AR&AD), <i>DCLRE1B/Apollo</i> (AR), Inconnu dans 30% des cas	Petite enfance : Hoyeraal Hreidrasson (HH), syndrome de Reves (RCIU, pancytopénie, déficit immunitaire, ataxie, retard mental, rétinopathie exsudative, etc), et syndrome Coats Plus Fibroses pulmonaires « idiopathiques », fibro-elastose pleuroparenchymateuses, emphysèmes. Maladie vasculaire portosinusoidale, syndrome hepatopulmonaire, steatose, CHC. Osteoporose sévère Deficit immunitaire cellulaire Atteinte neurologique : retard du développement, microcéphalie, hypoplasie cérébelleuse et le spectre est bien plus large (Bhala et al., 2019) Atteinte cutanée et des phanères d'apparition progressive : hyperpigmentation, aspect réticulé, dystrophie unguéale et canitie précoce.	Cytopénies isolées (anémie macrocytaire, thrombopénie), pancytopénies à moelle pauvre, aplasies médullaires « idiopathiques ». Moelle hypoplasique.	SMD hypoplasiques ou non. SMD : 3%, probablement sous-évalué mais ratio observé/attendu à 2663 (âge médian 35 ans). LAM secondaire à des SMD.	Variées.
GATA2 syndrome MonoMAC	ou <i>GATA2</i> (AD)	Déficit immunitaire : prédisposition aux infections à HPV et mycobactéries atypiques, bactériennes. Lymphœdème. Protéinose alvéolaire. Surdité. Malformation vasculaire. Erythème noueux.	Aplasia typique rare. Cytopénies (neutropénie, monocytopénie en particulier). Hypoplasie médullaire. Dysplasie modérée fréquente.	Dysplasie marquée. LMMC et LMC atypiques décrites. SMD/LAM: incidence cumulative évaluée de 70% à 70 ans (diagnostic de 4 à plus 60 ans).	Anomalies cytogénétiques : 7, 8, del(20q), +3q. Anomalie moléculaire : mutations somatiques d' <i>ASXL1</i> et de <i>SETBP1</i> rapportées comme péjoratives.
Shwachman-Diamond syndrome	<i>SDBS</i> (AR) 90%, <i>SRP54</i> (AR), <i>EFL1</i> (AR) <10% inconnu	Insuffisance pancréatique exocrine (s'améliore après 4 ans chez 50% des patients), hépatomégalie, Retard pondéral. Dysplasie osseuse et ostéoporose	Neutropénies (90%) Anémie (80%) Pancytopénie Moelle hypoplasique Dysplasie minime fréquente des 3 lignées.	SMD définie uniquement si >5% de blastes (dysplasie granuleuse fréquente sans SMD). SMD/LAM : incidence cumulative	Mutations de p53 de VAF élevée (petits clones fréquents non significatifs). Anomalies clonales sans

				entre 18 et 36% à 30 ans. Prédominance de sujet de sexe M.	valeur pronostique (iso(7q) et del(20q)).
Amégacaryocytose congénitale	<i>MPL</i> (AR)	Rares malformations décrites de causalité non établie	Thrombopénie sévère néonatale le plus souvent. Absence de mégacaryocytes le plus souvent au myélogramme. Evolution fréquente dans les premières années de vie vers une pancytopenie. Dosage de TPO très élevé.	Non décrit	
	<i>THPO</i> (AR)	Non décrit	Thrombopénie modérée à sévère diagnostiquée dans l'enfance ou l'adolescence. Anémie et neutropénie de sévérités variables associées. Dosage de TPO effondré. Réponse à l'eltrombopag rapportée.	2 cas de monosomie 7 au cours de l'évolution (non publiés).	Non décrit
SAMD9/SAMD9L (cf annexe 10)	Mutations gain de fonction <i>SAMD9</i> (AD)/ <i>SAMD9L</i> (AD)	Inconstantes. <i>SAMD9</i> : Syndrome MIRAGE (MDS-infections-retard de croissance-hypoplasie surrénalienne-anomalies génitales-entéropathie), <i>SAMD9L</i> : ATXPC (syndrome ataxie pancytopenie) Anomalies neurologiques variables avec atrophie cérébelleuse presque constante, neuropathies périphériques, anomalies ophtalmologiques. Troubles du comportement. Dysmorphie légère.	Cytopénies à moelle pauvre apparaissant au cours des 2 premières décennies, souvent associées à monosomie 7, de survenue parfois brutale. Pénétrance réelle inconnue mais incomplète et phénomène de réversion spontanée à long terme. Profil variable mais caractérisé par un mosaïcisme somatique avec disomie uniparentale du chromosome 7q ou mutations inactivatrices (lost of function, LOF) des allèles mutés GL <i>SAMD9</i> ou <i>SAMD9L</i> , à l'origine	SMD et/ou LAM. Incidence réelle inconnue.	Monosomie 7, del(7q) ou , unidisomie monoparentale acquise (UPD) 7q, mutations acquises perte de fonction sur <i>SAMD9</i> ou <i>SAMD9L</i> . Mutations somatiques acquises de <i>SETBP1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>ETV6</i> , <i>ASXL1</i> dans les clones

			d'une réversion et d'une correction spontanée et durable des cytopénies.		leucémiques.
MECOM associated syndrome ou RUSAT2 (radio ulnar stenosis and amegacaryocytic thrombopenia)	<i>MECOM/EVII (= MDS1 & Evi1</i> complexe locus), mutations ponctuelles ou 3q26 délétion (AD)	Inconstantes. Synostose radio-ulnaire, clinodactylie, brachydactylie, craniosténose, dysmorphie faciale, fente palatine, dysarthrie, malformations cardiaques, vasculaires et rénales, syndrome de Pierre Robin, et surdité congénitale. Déficit immunitaire B avec hypogammaglobulinémie et infections associ�es à certaines mutations (8�eme doigt de zinc)	Thrombopénie le plus souvent néonatale de s�evit�e variable ou aplasie médullaire sévère dans les premières années de vie. Rares cas décrit de thrombopénie modérée chez l'adulte.	Rares à ce jour. SMD décrits chez des adultes avec thrombopénie modérée et phénotype extra-hématologique.	Non décrit
Anémie de Blackfan-Diamond (Cf annexe 9)	<i>Gènes RP (n = 23): RPS7, RPS10, RPS15A, RPS17, RPS19, RPS20, RPS24, RPS26, RPS27, RPS28, RPS20</i> <i>RPL5, RPL8, RPL11, RPL15, RPL18, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35, RPL35A</i> <i>Autres gènes : GATA1, TRS2 et HEATR3</i> (20 � 45% de forme familiales) Gènes d'utres �rythroblastop�enies constitutionnelles ; <i>CECR1/ADA2, EPOR</i> et <i>TP53</i>	Petite taille (RCIU) Malformations (50% des patients ; touchant principalement : les pouces, la sphère ORL (fentes labio-palatines), les organes urogénitaux, et le c�oeur	Anémie ar�eg�enerative macrocytaire symptomatique typiquement pr�ecoc�e (1�ere année) avec �rythroblastop�enie. NB : hydrops foetalis possible Réponse hématologique aux corticoïdes (60%) ou indépendance thérapeutique spontanée possible. Neutropénies ou thrombopénies modérées possibles. Aplasies typiques exceptionnelles.	SMD et LAM secondaires aux SMD. A partir de 30 ans. SMD : ratio O/A = 287 LAM : ratio O/A = 28	Peu de données, le plus souvent caryotypes complexes ; mutations de <i>TP53</i>

Autosomal dominant SRP72	AA <i>SRP72</i> (AD)	Surdité, labyrinthite.	Pancytopénie, macrocytose.	SMD avec dysplasie multilign�e sans excès de blastes principalement. SMD/LAM : incidence inconnue. 3/6 cas.	Caryotype normal.
DDX41	<i>DDX41</i> (AD>AR)	Absent	Aplasies rares mais décrites.	LAM ou SMD. Incidence inconnue. (44 à 85 ans)	Caryotype normal (50%) ou anomalies aspécifiques (7, 8, del20q). 50% des cas : mutation somatique du 2 nd allèle de <i>DDX41</i> .
ERCC6L2	<i>ERCC6L2</i> (AR)	Inconstante. Microcéphalie, dysmorphie faciale, retard de développement, troubles de l'apprentissage, ataxie. Anomalies rétiniennes. Retard de croissance possible. Anomalies urinaires.	Révélation dans l'enfance et l'adolescence. Thrombopénie modérée � sévère. Neutropénie modérée inconstante. Anémie modérée inconstante. Macrocytose possible. HbF �lev�e. Moelle hypocellulaire. Evolution spontanément favorable possible.	LAM & SMD rapport�es, Incidence inconnue mais sans doute forte, avec mutations/délétions <i>TP53</i> .	Monosomie 7 décrite

DNAJC21	<i>DNAJC21</i> (AR)	Retard de croissance, retard des acquisitions, infections récurrentes, anomalies de la peau, des cheveux (fins et épars) et des dents (coniques ou microdentie). Plus rarement : hypoacousie, anomalies rétiniennes, insuffisance pancréatique, cirrhose hépatique, ostéopénie, anomalies du squelette, dysplasie congénitale de hanche, hyperlaxité ligamentaire et cryptorchidie.	Hypoplasie médullaire de sévérité variable. Anomalies cytogénétiques variées (del17p, del(20q), der(15), T8, T21, TX..) non associées à des signes de dysplasie. Télomères de longueur variable.	1 cas décrit LAM : LAM 7.	Non décrit
LIG4	<i>LIG4</i> Mutations hypomorphes (AR)	Très fréquents mais inconstants : microcéphalie, RCIU, petite taille, dysmorphie avec faciès « Bird-like" or "Seckel syndrome-like", hypogonadisme, hypoplasie osseuse, syndactylie, polydactylie, dysplasie congénitale hanche, photosensibilité, psoriasis, eczéma, hypo-pigmentation, verrues plantaires nombreuses. Radiosensibilité. Inconstant : Déficit immunitaire combiné avec hypogamma-globulinémie et hyperIgM (CID voir SCID).	Hypoplasie médullaire avec anémie et thrombopénie. Lymphopénie avec lymphopénie B marquée	Non décrit	

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.

Annexe 3 : Liste des gènes recherchés

Cette liste non figée représente les gènes actuellement recherchés chez les patients présentant une suspicion d'aplasie médullaire constitutionnelle.

- *ANKRD26, RUNX1,*
- *ATG2B,*
- *ATM, ATR, ATRX,*
- *BRCA1, BRCA2* et autres gènes Fanconi
- *DDX41,*
- *ERCC6L2,*
- *GATA2,*
- *LIG4, DNAJC21,*
- *MECOM,*
- *MPL, THPO*
- *SAMD9, SAMD9L,*
- *SBDS, SRP54*
- *SRP72,*
- *DKC1, TERC, TERT, TINF2, RTEL1, CTC1, TPP1, PARN, USB1, NOP10, TCAB1, NHP2, SHQ1, STN1.*

Annexe 4 : Traitement par sérum anti-lymphocytaire - ciclosporine et suivi du patient

1- Traitement par SAL-ciclosporine

Traitement immunosuppresseur associant :

- **SAL de cheval**, ATGAM, Pfizer : 40 mg/kg/j X 4 jours. Le médicament est obtenu en ATU car hors AMM.

La durée conseillée de perfusion est de 12h avec prémédication par dexchlorphéniramine et méthylprednisolone (1 mg/kg/j au minimum fractionné)

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

En cas d'intolérance :

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

Si l'ATGAM n'est pas disponible et que le traitement doit être débuté, on peut utiliser du SAL de lapin.

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

Le SAL de lapin (Thymoglobuline®, 3,5 mg/Kg/j x 5 jours) est proposé en 2^{ème} ligne en cas d'échec ou en cas de non accès à l'ATGAM. L'administration se fait avec les mêmes recommandations que le SAL de cheval

Prophylaxies anti- infectieuse recommandées en association au SAL :

- une prophylaxie par triazolé est recommandée pendant la durée de la corticothérapie et chez les patients ayant des neutrophiles inférieurs à 0.5 G/L du fait du risque d'infection fongique invasive,
- une prophylaxie des infections HSV et VZV par valaciclovir et de la pneumocytose par cotrimoxazole (atovaquone en cas d'allergie) est recommandée jusqu'à 3 mois après le SAL.

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

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

- **Ciclosporine :**

Administrée à partir de J5 du traitement par ATGAM (ou SAL de lapin).

Dose initiale de 6 mg/kg/j (5 à 10) en deux doses par jour per os ou 3 mg/kg/j en intraveineux (IVSE/24h ou en 2 IVL sur 2 heures).

Taux résiduel (H+12) cible de ciclosporine recommandé : 200 à 300 ng/ml, qui doivent cependant prendre en compte la tolérance rénale, tensionnelle et neurologique. Les dosages sont réalisés en moyenne une fois par mois. Un dosage résiduel à H12 de la prise précédente est demandé. Une fois la réponse obtenue et la décroissance instaurée, l'adaptation de la posologie ne sera réalisée qu'en fonction de la tolérance clinique et rénale et les dosages ne sont plus réalisés en systématique. A noter qu'une urée un peu élevée est souvent un bon marqueur de taux efficaces. Le suivi de la ciclosporinémie est inutile dès qu'on commence la décroissance.

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

Chez le sujet de plus de 70 ans ou en cas d'insuffisance rénale pré-existante, il est conseillé de débiter à 3 mg/kg/j en adaptant à la tolérance rénale et tensionnelle et en augmentant progressivement la dose.

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

- **Eltrombopag :**

Chez le patient adulte, l'eltrombopag est instauré à la dose de 75 mg par jour en 1 prise initialement à partir de J10 du SAL-ciclo, en informant le patient que le traitement doit être pris à jeun (2h avant et après) et surtout sans produit laitier. Si la tolérance est bonne, la dose sera augmentée à 150 mg par jour en 1 prise au bout de 10 à 15 jours. La posologie pourra être réduite en cas d'intolérance digestive ou hépatique : il est recommandé de rechercher la dose maximale tolérée par palier de 25 mg.

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

2- Suivi hématologique

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

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

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

Modalités de décroissance de l'eltrombopag : en trithérapie, il est recommandé de diminuer si rémission complète dès 3 mois par paliers de 75 mg tous les 2 mois. Pour les patients ayant une réponse partielle des paliers de dose plus lents pourront être réalisés (100 mg pendant deux mois, puis 50 mg pendant 2 mois, si la réponse se maintient, avant arrêt complet).

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

Le suivi biologique nécessite initialement un hémogramme, un ionogramme sanguin, une fonction rénale (urée et créatinine) ainsi qu'un bilan hépatique complet au moment des hôpitaux de jour ou des consultations. Le suivi à plus long terme nécessite la réalisation d'un clone HPN une fois par an pour les patients asymptomatiques ou au moment des symptômes d'appel (crise douloureuse abdominale, hémoglobinurie ou autre point d'appel). Un myélogramme avec cytogénétique conventionnelle doit être réalisé tous les 12 à 18 mois, compte tenu du risque d'évolution clonale à long terme sans que l'on puisse proposer une date d'arrêt de ce suivi systématique (suivi à vie).

3- Suivi non-hématologique

Le risque d'insuffisance rénale est important et nécessite une adaptation des doses de ciclosporine associée à une hydratation abondante. La survenue d'une microangiopathie thrombotique est rare dans ce contexte mais doit être évoquée devant une hypertension artérielle difficile à contrôler, des stigmates d'hémolyse et des schizocytes au frottis sanguin. L'arrêt de la ciclosporine est le seul traitement et aucune alternative efficace n'existe. Un autre inhibiteur de calcineurine, le tacrolimus (Prograf®), a quelques fois pu être réintroduit à distance de l'épisode aigu sans récurrence de la microangiopathie mais sans que son efficacité n'ait été validée scientifiquement dans cette indication. A terme, environ 5 à 10% des patients présentent une insuffisance rénale chronique.

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

Il est aussi important de surveiller les patients sur le plan cutané (carcinomes épidermoïdes) même si ce risque n'a pas été clairement identifié comme relié au traitement par ciclosporine. Enfin, il faut rester attentif aux signes d'appel en faveur d'une cataracte (corticoïdes au moment du SAL) comme l'éblouissement en fin de journée notamment.

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

En dehors du contexte de greffe allogénique, la grossesse est une situation à haut risque du fait du risque de rechute ou d'aggravation de l'aplasie pouvant ne pas être réversible à l'issue de la grossesse. Bien qu'il n'existe aucune étude d'envergure sur grossesse et ciclosporine, les données existantes sur le risque tératogène sont rassurantes. C'est actuellement le seul traitement qui peut être proposé chez la femme enceinte. Le principal risque est celui des infections materno-fœtales. La ciclosporine passe la barrière placentaire et les taux sanguins chez le fœtus sont d'environ un tiers des taux sanguins maternels (https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=711). Chez l'homme, la fertilité n'est classiquement pas altérée après traitement immunosuppresseur.

Les données de tératogénicité de l'eltrombopag sont insuffisantes pour proposer l'initiation ou la poursuite de ce traitement au cours de la grossesse. En cas de thrombopénie réfractaire aux transfusions menaçant le pronostic vital, son utilisation chez la femme enceinte peut être discutée au cas par cas de façon collégiale et idéalement dans le cadre de la RCP nationale.

Annexe 5 : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et suivi des patients

1- Choix du greffon

La source de choix pour ce type de greffe est la moelle osseuse, que ce soit pour les aplasies médullaires acquises ou constitutionnelles. En effet, il n'y a aucune nécessité de réaction du greffon contre la maladie (effet Graft versus Leukemia - GvL) et donc de réaction du greffon contre l'hôte (Graft versus Host disease – GVH), qui ne peut apporter que des effets délétères dans cette maladie. Le greffon de cellules souches périphériques augmente ce risque par la présence plus importante de lymphocytes directement responsables de la GVH. Quant au sang placentaire, le taux de lymphocytes est extrêmement faible, ce qui protège certes de la GVH mais entraîne un déficit immunitaire prolongé responsable d'infections possiblement graves, raison pour laquelle cette source de cellules n'est pas priorisée dans ce type de greffe.

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

Les conditionnements actuellement recommandés et les prophylaxies de la maladie du greffon contre l'hôte sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Aplasia médullaire idiopathique	
Donneur géno-identique	<p>CY 50mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2) et ATG^a (12.5 mg/Kg) L'immunosuppression après allogreffe associée de la CsA (3 mg/kg/j en iv dès J-3) à du méthotrexate (15 mg/m² J1, 10 mg/m² à J3, J6 +/- J11)</p> <p><u>Pour les patients âgés de plus de 40 ans^b</u>, les alternatives sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 300mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3) et ATG (5-10 mg/Kg) (FCA) ou - FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 300 mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3) et alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-7 à J-3) (FCC) <p>L'immunosuppression après allogreffe associée de la CsA (3 mg/kg/j dès J-1) à un schéma court de méthotrexate (10 mg/m² J1, 8 mg/m² J3 et J6), ou CsA seule si utilisation d'alemtuzumab</p>
Donneur non apparenté compatible (HLA 10/10) en 2 ^{ème} ligne ou plus	<ul style="list-style-type: none"> - FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 30mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3) et ATG 3,75mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (FCA TBI) ou - FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 300mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3) et alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-7 à J-3) (FCC) <p>L'immunosuppression après allogreffe est similaire à celle utilisée pour les donneurs géno-identiques.</p> <p><u>Pour les patients âgés de moins de 14 ans :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 30 mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3) et ATG 3,75mg/Kg/j x 2j (J-2 à J-1) ou - FLU 30mg/m²/j x 5j (J-7 à J-3), CY 60mg/Kg/j x 2j (J-3 à J-2) et alemtuzumab 0,3mg/Kg/j x 3j (J-6 à J-4) (FCC, version pédiatrique) L'immunosuppression après allogreffe est similaire à celle utilisée pour les donneurs géno-identiques
Donneur non apparenté compatible (HLA 10/10) en première ligne	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Protocole upfront MUD :</u> * Pour les moins de 14 ans FLU 30mg/m²/j x4j (J-6 à J-3), CY 30 mg/kg/j x4j (J-6 à J-3), et ATG lapin 3.75 mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3). * Pour les plus de 14 ans FLU 30mg/m²/j x4j (J-6 à J-3), CY 30 mg/kg/j x4j (J-6 à J-3), et ATG lapin 3.75 mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1)

	<p>L'immunosuppression après allogreffe associe CsA à partir de J-1 + MTX 10 mg/m² J1, MTX 8 mg/m² J3 & J6</p> <p>- hors protocole : FLU 30mg/m²/j x 5j (J-7 à J-3), CY 60mg/Kg/j x 2j (J-3 à J-2) et alemtuzumab 0,3mg/Kg/j x 3j (J-6 à J-4) (FCC, version pédiatrique)</p> <p>L'immunosuppression après allogreffe consiste en de la CsA seule.</p>
Greffes alternatives	
Donneur non apparenté non-compatible (HLA 9/10) ^c	<p>- FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 30mg/kg/j x 4j (J-6 à J-3) et ATG lapin 3,75mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (FCA TBI) ou</p> <p>- FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 30mg/kg/j x 4j (J-6 à J-3) et alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-7 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (FCC TBI)</p> <p>L'immunosuppression après allogreffe est similaire à celle utilisée pour les donneurs géno-identiques</p>
Cordon (USP)	<p>FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 30mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3) et ATG lapin 2,5mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (Peffault et al ; 2018)</p> <p>L'immunosuppression après allogreffe consiste en de la CsA seule</p>
Grefe haplo-identique	<p>ATG 0.5 mg/kg/j à J-9, ATG 2 mg/kg/j x2j, (J-8 à J-7), FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-2), CY 14,5mg/Kg/j x 2j (J-6 à J-5) et TBI 2 gray (J-1)</p> <p>L'immunosuppression après allogreffe consiste en CY 50 mg/kg/j x 2j (J3 et J4), tacrolimus (J5) et mycophénolate (J5 à J35) (DeZem et al ; 2015)</p>
Aplasia médullaire constitutionnelle	
Maladie de Fanconi	
Donneur géno-identique	<p>FLU 30mg/m²/j x 3j (J-4 à J-2), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2)</p> <p>L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j iv dès J-1) et mycophénolate (J+1 à J+45).</p>
Donneur non apparenté compatible (HLA 10/10) en première ligne	<p>FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3) et ATG lapin 2,5mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (adultes)</p> <p>Patients de < 14 ans</p> <p>BU 75% de la dose RCP/kg x4/j pendant 2 jours (J-7- J6), FLU 30mg/m² x 3j (J-5 à J-3), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2) et ATG lapin 2,5mg/Kg/j x 4j (J-4 à J-1) (enfants)</p> <p>L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j iv dès J-1) et mycophénolate 15 mg/kg x2/j (J1 à J45).</p>
Haploidentique	<p>Avec CD34 selection / T déplétion αβ in vitro : Bu 0,6 à 0,8 mg/kg/dose x2 doses /jours pendant 2 jours (J-7 à J-6), FLU 35 mg/m²/j de J-5 à J-2, CY 10 mg/kg/j de J-5 à J-2, ATG lapin 2,5 mg/kg/j de J-5 à J-2, prophylaxie GVH par ciclo</p> <p>Avec T déplétion in vivo : Campath 0.1 mg/kg J-5, 0.2 mg/kg x2j (J-4 et J-3), FLU 30mg/m² de J-6 à J-2, TBI 2Gy à J-1, PTCy 25 mg/kg/j à J3 et J4, prophylaxie de la GVH par ciclo MMF et campath 0.1 mg/kg J5</p>
Cordon (USP)	<p>CY 10 mg/kg/j x4j (J-6 à J-3), FLU 30mg/m²/j x 4j (J-6 à J-3), et ATG lapin 2,5 mg/Kg/j x 2j (J-2 à J-3) et TBI 2 gray (J-1)</p> <p>L'immunosuppression après allogreffe associe CsA 3 mg/kg/j (dès J-3) et mycophénolate 30mg/kg/j (J1 à J28).</p>

Téломéropathies	
Donneur géno-identique et donneur non apparenté compatible (HLA 10/10)	Aplasies - FLU 30mg/m ² /j x 5j (J-7 à J-3), CY 60mg/Kg/j x 2j (J-3 à J-2) et alemtuzumab 0,3mg/Kg/j x 3j (J-6 à J-4) (FCC, version pédiatrique) - FLU 30mg/m ² /j x 4j (J-6 à J-3), CY 30mg/kg/j x 4j (J-6 à J-3) et alemtuzumab 0.2 mg/kg/j x 4j (J-6 à J-3) (FCC, version adulte) ; L'immunosuppression après allogreffe consiste en de la CsA seule

^a-L'ATG correspond à la thymoglobuline (Genzyme)

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

Nb : Une injection unique de rituximab (150 mg/m²) est pratiquée dans certains centres à visée préventive si donneur ou receveur sont séropositif(s) pour l'EBV dans les greffes alternatives et si utilisation d'alemtuzumab à J5 ou J6. (grade D).

Abréviations : ATG : Sérum anti-lymphocytaire; J : Jour; CsA : ciclosporine, CY; cyclophosphamide; FLU : fludarabine; TBI : total body irradiation ; HLA : système majeur d'histocompatibilité

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

La période immédiate après l'allogreffe nécessite des taux résiduels de ciclosporine d'environ 200 à 250 ng/mL pendant une période de 9 à 12 mois post-greffe environ. Ce traitement est ensuite diminué progressivement en cas de chimérisme majoritairement donneur stable jusqu'à arrêt sur une période d'environ 6 à 12 mois.

Il n'est pas rare d'observer après la greffe un chimérisme mixte (persistance de cellules du receveur >5% sur sang total ou sur fraction lymphocytaire), notamment en cas d'utilisation d'un conditionnement à base d'alemtuzumab. La gestion du chimérisme mixte est très spécifique à l'aplasie médullaire : Si le chimérisme mixte est stable et que la numération est satisfaisante (Hb >10 g/dL, polynucléaires >1 G/L et plaquettes >100 G/L), il est possible de diminuer progressivement l'immunosuppression tous les 3 mois en surveillant le chimérisme et la numération au même rythme. En cas de stabilité, on peut poursuivre la décroissance au même rythme et avec la même surveillance ; si le chimérisme ou la numération diminuent, il faut alors réaugmenter la ciclosporine en espérant réverser le phénomène. La décroissance reprendra une fois que la numération et le chimérisme seront stabilisés.

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

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

Les patients atteints d'aplasies médullaires constitutionnelles sont exposés à un risque important de cancers y compris après allogreffe de moelle. Ce risque est extrêmement important pour les patients atteints de maladie de Fanconi et représente la première cause de décès à long terme après allogreffe chez ces patients. Cela justifie un suivi rapproché multidisciplinaire incluant des

stomatologues et des gynécologues au moins deux fois par an, à vie. En effet, les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents dans ce contexte et seule une prise en charge chirurgicale initiale complète améliore le pronostic à long terme. Malheureusement, une fois qu'il existe un envahissement local ou une dissémination à distance, le traitement est souvent seulement palliatif.

5- Préservation de la fertilité

Se reporter au paragraphe « prise en charge de situations particulières » p29.

Annexe 6 : Prise en charge diagnostique, thérapeutique et suivi du patient HPN

1- Diagnostic, évolution et surveillance

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

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

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

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

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

Le pronostic à l'ère du traitement par eculizumab est bon et la survie proche des patients de même âge et de même sexe.

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

Une recherche de clone HPN doit être réalisée devant :

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

La surveillance d'un patient porteur d'un clone HPN associe :

- un hémogramme tous les 3 mois
- un myélogramme avec étude cytogénétique tous les 12 à 18 mois
- une évaluation annuelle du clone HPN
- une évaluation régulière des signes cliniques de complications : asthénie, dyspnée, céphalées, douleurs abdominales, dysphagie, troubles de l'érection, fréquence des épisodes d'hémolyses en particulier
- l'éducation vis à vis des situations à risque de thrombose (voyage en avion, immobilisation, grossesse, tabagisme etc...) et des symptômes nécessitant une consultation en urgence (fièvre, douleur abdominale ou thoracique, céphalées, syndrome hémorragique), de l'observance des traitements et du bon suivi du calendrier vaccinal

2- Traitement

Le traitement non spécifique associe :

- la prescription de folates par voie orale pour limiter le risque de carence par consommation
- la prescription si nécessaire d'une contraception non thrombogène pour les femmes en âge de procréer
- la vaccination contre la grippe pour limiter le risque d'hémolyse aiguë

Les inhibiteurs du C5 sont le traitement spécifique de référence de l'HPN, l'eculizumab (Soliris®) et le ravulizumab (Ultomiris®) sont désormais disponibles en France sans distinction chez l'adulte (le ravulizumab n'est pas remboursé à ce jour (au 12/2022) chez l'enfant)

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

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

Les indications à débiter un traitement spécifique (eculizumab ou ravulizumab) chez un patient porteur d'un clone HPN de taille supérieure à 10% sont :

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

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

Les patients sous inhibiteurs du complément sont à risque d'infections à méningocoques.

L'initiation du traitement doit être précédée de 15 à 21 jours au minimum par le vaccin conjugué tétravalent contre les sérotypes ACWY135 du méningocoque et le vaccin contre le méningocoque B. Un rappel de ce dernier doit être réalisé à 1 mois de la première injection. Le CRMR recommande de réaliser des rappels des 2 vaccins tous les 3 ans par la suite pendant toute la durée du traitement.

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

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

Les vaccinations contre le pneumocoque et haemophilus influenzae sont également recommandées de même que la vaccination contre la grippe saisonnière, cette dernière étant un facteur de risque d'infection à méningocoque et pourvoyeuse de poussées d'hémolyse.

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

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

L'efficacité du traitement ne peut être évaluée avant 6 mois : en cas de persistance d'une anémie hémolytique pendant cette période, une surveillance simple et des transfusions à un seuil adapté à la tolérance clinique du patient sont recommandées.

La persistance d'une anémie hémolytique symptomatique après 6 mois de traitement nécessite de vérifier

- 1) l'absence d'inflammation chronique responsable d'une augmentation de la synthèse des protéines du complément et d'un blocage incomplet de ce dernier
- 2) l'absence de causes additionnelles d'hémolyse (médicaments)
- 3) sous eculizumab, l'évaluation du CH50 qui doit théoriquement être inférieur à 10% (ce test biologique ne permet d'évaluer l'efficacité du blocage de la voie terminale du complément sous ravulizumab)

En cas d'hémolyse symptomatique persistante chronique et d'un CH50 supérieur à 10% sans inflammation associée, une augmentation de la posologie d'eculizumab à 1200 mg peut être proposée. Cette dernière doit être réévaluée après 6 mois. Le ravulizumab aux doses proposées est équivalent à la dose de 1200 mg d'eculizumab, des augmentations de dose ne sont donc pas proposées.

En l'absence d'efficacité, ces patients doivent être discutés en RCP nationale afin de les orienter vers d'autres protocoles thérapeutiques (inhibiteurs proximaux) ou vers l'accès précoce au pegcecatopan (Aspaveli®).

L'apparition d'une anémie non hémolytique, d'une neutropénie et/ou d'une thrombopénie doit faire réaliser une évaluation médullaire pour rechercher une aplasie médullaire ou une évolution clonale. La prise en charge d'une aplasie médullaire survenant chez un patient ayant une HPN rejoint point par point celle d'une aplasie médullaire idiopathique et dépend ainsi de sa sévérité, des besoins transfusionnels éventuels, de l'âge du patient et de l'existence d'un donneur génodentique.

Une chirurgie programmée doit être réalisée si possible dans les 48 à 72h après injection d'eculizumab et dans les deux semaines qui suivent l'injection de ravulizumab. La NFS et les LDH doivent être surveillées pendant les 2 semaines suivantes et une injection supplémentaire d'eculizumab doit être discutée en cas d'hémolyse active (LDH > 3N ou anémie hémolytique nécessitant une transfusion en présence de stigmata d'hémolyse). En cas de chirurgie d'urgence, la réalisation d'une injection d'eculizumab supplémentaire en pré ou post opératoire sera réalisée en fonction du délai depuis la dernière injection d'eculizumab ou de ravulizumab, du risque thrombotique et des marqueurs d'hémolyse. Une prophylaxie des thromboses par HBPM doit être instaurée.

Arrêt du traitement : l'arrêt du traitement ne doit être envisagé qu'après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou dans les cas exceptionnels de disparition complète du clone (à

confirmer sur 2 prélèvements à 6 mois d'intervalle). Dans tous les autres cas, l'arrêt du traitement expose à une hémolyse aiguë sévère et des complications potentiellement graves.

Inhibiteur du C3, pegcetacoplan (Aspaveli®) : ce traitement qui s'administre par voie sous cutanée deux fois par semaine a obtenu une autorisation d'accès précoce pour les patients atteints d'HPN ayant une hémoglobine inférieure à 10.5 g/dl en rapport avec une hémolyse persistante sous inhibiteurs du C5 depuis au moins 3 mois. Une étude de phase 3 randomisant pegcetacoplan et eculizumab chez des patients ayant une hémolyse persistante responsable d'une anémie a démontré la supériorité de ce traitement chez ces patients (augmentation de près de 4 points d'hémoglobine dans le bras pegcetacoplan par rapport au groupe contrôle avec obtention d'une indépendance transfusionnelle chez près de 85% des patients (versus 15% pour le groupe contrôle) après 16 semaines de traitement). Ce traitement a cependant été associé d'une part, à la survenue d'épisodes hémolytiques sévères compliqués de défaillance d'organe à l'occasion d'épisodes infectieux en particulier justifiant que la prescription soit soumise à la validation du CRMR et d'autre part, à la survenue de pneumopathies intersticielles qui nécessitent une surveillance particulière. L'instauration du traitement nécessite des vaccinations préalables contre le pneumocoque et l'Haemophilus influenzae. Les deux premiers mois de traitement devront être réalisés en milieu hospitalier : en effet le premier mois de traitement consiste en une bithérapie inhibiteur du C5 et du C3 suivi de l'arrêt de l'inhibiteur du C5 : cet arrêt peut être associé à un rebond d'hémolyse. Des conseils pour la mise en place et le suivi de ce traitement ont été édités en Mai 2022 par le CRMR ([guide de prescription traitements](#)).

La prise en charge médicale doit s'associer à :

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

3- La surveillance des infections

Le risque d'infection à méningocoque n'est pas nul malgré le vaccin et la prophylaxie antibiotique. Toute fièvre doit faire considérer cette infection.

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

En dehors de ces vaccinations obligatoires contre les sérotypes ACWY135 et B du méningocoque avant traitement puis tous les 3 ans, les vaccinations recommandées sont : Haemophilus influenzae, pneumocoque et grippe saisonnière. Elles sont obligatoires pour les patients qui reçoivent des inhibiteurs proximaux (inhibiteurs du C3, du facteur B et du facteur D). Les vaccins vivants atténués (fièvre jaune, ROR, etc) ne sont pas contre-indiqués sous eculizumab mais sont contre-indiqués sous immunosuppresseurs (ciclosporine). Un avis auprès d'un spécialiste est recommandé.

Les autres vaccins sont autorisés.

4- Grossesse

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

- Aggravation de l'aplasie au cours de la grossesse qui peut nécessiter des transfusions en culots globulaires et plaquettaires pour maintenir un seuil d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl et un seuil de plaquettes supérieur à 25 G/L

- Aggravation de l'aplasie peut être réversible après la délivrance ou non et nécessiter un traitement de l'aplasie après l'accouchement,
- Risque de complications thrombotiques et hémorragiques pour la mère en particulier pendant le dernier trimestre de grossesse et les 6 semaines du post partum
- Risque de complications fœtales avec une augmentation du risque de retard de croissance intra utérin, d'accouchement prématuré et de perte fœtale

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

- 1- La mise en place d'un traitement par eculizumab si la patiente n'est pas traitée, et l'augmentation de la dose à 1200 mg à la fin du deuxième trimestre de grossesse et jusqu'à l'accouchement
- 2- L'instauration d'une prophylaxie anti-thrombotique par HBPM à la fin du 2^{ème} trimestre de grossesse et jusqu'à 6 semaines après l'accouchement
- 3- La prise en charge dans une maternité de niveau 3 et l'information de l'équipe obstétricale
- 4- La réalisation d'une perfusion anticipée de 600 mg d'eculizumab avant la délivrance si la dernière perfusion date de plus de 7 jours

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

En l'absence de données concernant l'utilisation du ravulizumab chez la femme enceinte, le CRM recommande l'utilisation de l'eculizumab chez la femme enceinte. Le relai sera réalisé à la date théorique de la prochaine cure de ravulizumab et au plus tard à la 30^{ème} semaine d'aménorrhée.

D'un point de vue réglementaire, il n'existe pas d'étude permettant de conclure à l'innocuité d'un traitement par eculizumab durant la grossesse même si aucun surrisque de malformations pour l'enfant à naître ou de complications pour la future mère n'a été rapporté à ce jour. ([product-information/soliris-epar-product-information_fr.pdf](#)). Pour le centre de référence, la balance bénéfique/risque est en faveur du traitement par eculizumab (Kelly et al., 2015).

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

Les contraceptions autorisées sont :

- les stérilets si risque hémorragique faible et pas de neutropénie
- les préservatifs féminin et masculin
- la pilule micro-progestative (sauf si thrombopénie car risque de spotting) ou macro-progestative
- les agonistes de la LHRH

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

Annexe 7 : La maladie de Fanconi

EPIDEMIOLOGIE

La maladie de Fanconi est considérée comme la plus fréquente des aplasies médullaires constitutionnelles. La fréquence des sujets hétérozygotes a été estimée à 1/300 aux Etats Unis et en Europe. La transmission est autosomique récessive à l'exception des très rares formes liées à l'X (gène *FANCB*) et autosomiques dominantes (liées au gène *FANCR/RAD51*). Toutes les ethnies sont concernées.

GENETIQUE

Vingt-deux gènes Fanconi ont été identifiés (Bogliolo et al, 2015). En France, les gènes les plus fréquemment mutés (90%) sont *FANCA* (2/3 des cas), puis *FANCG*, *FANCD2* et *FANCC*. Les produits de ces 22 gènes interagissent dans une voie biologique unique dite FA/BRCA, impliquée dans le maintien de l'intégrité du génome, à travers le contrôle de la réparation des dommages de l'ADN bloquant la réplication, en particulier les ponts interbrins (interstrand crosslinks, ICL). Lorsque l'un des gènes est muté sur ses deux allèles la voie FA/BRCA est inactivée.

Parmi les groupes de gènes décrits ci-dessus, il faut noter un groupe de gènes particulier dit « gènes d'aval » codant pour des protéines FANC agissant en aval de la mono-ubiquitination de *FANCD2*, au niveau des foyers nucléaires de réparation de l'ADN. Ces gènes (dont *BRCA2* et *PALB2*, initialement identifiés comme des gènes associés à des formes familiales de cancers du sein) sont mutés de façon bi-allélique chez moins de 5% des patients Fanconi mais ils sont associés un risque très élevé de cancer et de leucémies en particulier pour *BRCA2* avant l'âge de 5 ans (Radulovic et al.,2023).

Dix à 20% des patients présenteraient un état de mosaïcisme somatique (correction d'une mutation sur un des 2 allèles du gène *FANC* en cause). Si elle survient dans une cellule souche hématopoïétique, la mise en place d'une hématopoïèse clonale permet une amélioration voire une normalisation des cytopénies. Seuls les tests sur fibroblastes seront alors caractéristiques d'une maladie de Fanconi (Waisfisz et al., 1999 ; Soulier et al.,1995).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'expression clinique d'une maladie de Fanconi reflète l'hétérogénéité génétique et une expressivité variable (Shimamura et al., 2010). Le tableau classique associe :

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

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

Localisation	Signes cliniques
Peau	<ul style="list-style-type: none">- > 3 taches café au lait- hypopigmentation- hyperpigmentation, mélanodermie
Morphotype et croissance	<ul style="list-style-type: none">- retard de croissance intra-utérin- petite taille- anomalies endocriniennes- faciès Fanconi typique
Ophtalmique	<ul style="list-style-type: none">- fentes palpébrales courtes- ptosis- hypertélorisme- hypotélorisme- strabisme

	<ul style="list-style-type: none"> - cataracte - microphthalmie
Pouce / radius	<ul style="list-style-type: none"> - hypoplasie éminence thénar - agénésie ou hypoplasie radiale - agénésie ou hypoplasie pouce - pouce flottant - pouce bifide
Squelette, autres	<ul style="list-style-type: none"> - agénésie ou dysplasie ulnaire - micrognathie - front bombé - spina bifida - fusion des vertèbres cervicales - anomalies vertébrales autres - agénésie clavicule - dysplasie / malposition scapula - ostéonécrose - dysplasie / dislocation hanches - anomalies côtes - pied bot - agénésie/hypoplasie sacrum - asymétrie longueur des jambes - cyphose - brachydactylie - arachnodactylie - anomalies humérales - craniosynostose
Rein et tractus urinaire	<ul style="list-style-type: none"> - rein ectopique - rein en fer à cheval - malrotation rénale - agénésie ou hypoplasie rénale - dysplasie rénale - hydronéphrose - hydrouretère - sténose uréthrale - reflux vésico-urétral
Oreilles et surdité (conduction)	<ul style="list-style-type: none"> - agénésie ou anomalies du pavillon - oreilles proéminentes - malposition des oreilles (basses ou postérieures) - agénésie ou atrophie conduit auditif - agénésie tympan - fusion des osselets - microtie
Génitale	<ul style="list-style-type: none"> - micropénis - hypospadias - atrophie ou agénésie testicules - ectopie testiculaire - chordée - phimosis - azoospermie - utérus bicorne - aplasie ou hypoplasie du vagin et de l'utérus - atrésie vaginale - utérus hypoplasique

	<ul style="list-style-type: none"> - agénésie ou hypoplasie des ovaires - lèvres hypoplasiques ou fusionnées
Cardio-pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> - persistance du canal artériel - agénésie du septum ventriculaire - sténose aortique ou pulmonaire - coarctation de l'aorte - arc aortique double - cardiomyopathie - tétralogie de Fallot - atrésie pulmonaire
Gastro-intestinale	<ul style="list-style-type: none"> - atrésie de l'oesophage - atrésie duodénale - atrésie anale - fistule trachéo-oesophagienne - pancréas annulaire - malrotation intestinale - obstruction intestinale - atrésie biliaire - dilatation kystique intestinale
Système nerveux central	<ul style="list-style-type: none"> - microcéphalie - hydrocéphalie - paralysie faciale - malformation artérielle - anomalie de la tige pituitaire - agénésie du septum pellucidum/corps calleux - hyperréflexie - anomalie du tube neural - malformation d'Arnold Chiari - Moya Moya - ventricule unique

Les anomalies hématologiques sont pratiquement constantes et l'âge médian de détection des cytopénies est de 7 ans (0-36 ans). A 40 ans, l'incidence cumulative atteint 98% (Butturini et al., 1995 ; Sebert et al., 2023). Les rares formes du groupe FANCM étant possiblement épargnées par l'insuffisance médullaire (Bogliolo et al., 2018).

Elles associent anémie normo ou macrocytaire arégénérative, neutropénie, et thrombopénie mais peuvent débiter par une macrocytose isolée. L'évolution se fait progressivement vers un tableau d'insuffisance médullaire sévère. Le myélogramme montre une moelle pauvre, érythroblastique ou hypoplasique. Une dysplasie érythroïde isolée n'a pas de valeur pronostique.

Le caryotype médullaire peut révéler la présence d'anomalies clonales (Butturini et al., 1995). Leur fréquence augmente avec l'âge : 15% à 10 ans, 37% à 20 ans, 67% à 30 ans. Les anomalies cytogénétiques sont variées touchant le plus souvent les chromosomes 1, 3, 7, 11 ou 21 (Quentin et al., 2011 ; Sebert et al., 2023). La valeur pronostique de ces anomalies est variable : les anomalies 1q n'ont pas de valeurs pronostiques et peuvent se voir à tous les stades de la maladie, en revanche les anomalies 3q, les anomalies 5q, les monosomies 7 ou 7q doivent faire craindre une évolution leucémique rapide (Tonnie et al., 2003; Quentin et al., 2011; Peffault de Latour et al., 2016). Un avis spécialisé auprès du laboratoire de référence Fanconi (Hôpital Saint-Louis) est recommandé de façon générale en cas d'évolution clonale. Le carotype classique doit être couplé à une étude par FISH et des études moléculaires (CGH, NGS) ; des translocations ou mutations d'*EVI1* ou de *RUNX1* sont rapportées et sont de mauvais pronostic (Quentin et al., 2011). Le risque d'évolution vers un syndrome myélodysplasique ou vers une leucémie aiguë myéloblastique augmente également avec l'âge : 7% à 10 ans, 27% à 20 ans, 43% à 30 ans. Leur pronostic est mauvais. Cette évolution survient typiquement lors de la 2^{ème} décennie chez des patients non allogreffés ; plus rarement le diagnostic sera plus tardif.

PREDISPOSITION AUX CANCERS SOLIDES

L'anémie de Fanconi est un authentique syndrome de prédisposition aux cancers solides (Rosenberg et al., 2005; Alter et al., 2010). Les cancers les plus fréquents sont les cancers de la tête et du cou, de l'œsophage, et de la vulve. Il s'agit de carcinomes épidermoïdes souvent précédés par des leucoplasies qu'il faut savoir suivre et traiter avant une évolution agressive. L'incidence cumulée à 40 ans est de 46%.

L'allogreffe surtout suivie de réaction chronique du greffon contre l'hôte augmente le risque de survenue d'un cancer et la précocité de survenue.

Plus rarement, même si ces cas sont identifiés avec une fréquence croissante, le diagnostic est fait à l'occasion d'un cancer solide chez un patient adulte révertant ayant une hématopoïèse normale, et chez qui le diagnostic de maladie de Fanconi n'avait jamais été porté. La très mauvaise tolérance des traitements oncologiques est souvent alors à l'origine du diagnostic de maladie de Fanconi.

DIAGNOSTIC

Cassures chromosomiques

Le test de référence est l'étude du nombre de cassures chromosomiques par cellule après exposition à des agents pontant l'ADN. Les cellules présentent une augmentation du nombre de cassures traduisant une hypersensibilité aux alkylants tels que le di-époxybutane (DEB), ou la mitomycine C (MMC) (Oostra AB et al., 2012). Le test doit être réalisé dans un laboratoire de référence (Laboratoires de Cytogénétique du réseau national : Hôpital Saint-Louis à Paris, Institut Gustave-Roussy à Villejuif, Hôpital Saint-Vincent à Lille, Hôpital La Timone à Marseille, Hôpital Pellegrin à Bordeaux, Hôpitaux Civils de Lyon).

Le caryotype fait sur les lymphocytes du sang peut être normal ou montrer spontanément des cassures chromosomiques dont le nombre est significativement plus élevé après exposition aux agents pontant l'ADN (alkylants et apparentés). Il est normal chez les sujets hétérozygotes (qui d'ailleurs ne présentent aucun signe ni prédisposition aux hémopathies ou cancers solides en dehors des mutations des rares groupes d'aval comme D1/BRCA2).

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

- l'étude du cycle cellulaire par cytométrie de flux (augmentation significative du taux de cellules bloquées en phase G2/M après adjonction d'un alkylant). Actuellement ce test est peu pratiqué.

- l'étude de la mono-ubiquitination de FANCD2 par Western blot réalisée uniquement à l'Hôpital Saint-Louis : ce test permet d'identifier plus de 90% des patients atteints ; les patients ayant des mutations d'un gène des rares groupes dits d'aval ont un test normal (Soulier et al., 2005).

L'association de ces différents tests permet à la fois d'affirmer ou d'exclure le diagnostic y compris pour les formes avec mosaïcisme somatique quand ils sont pratiqués à partir des fibroblastes cutanés (Soulier et al., 2005; Pinto et al., 2009). En effet une réversion spontanée de la mutation par recombinaison homologue ou mutation additionnelle peut corriger une mutation constitutionnelle. Les progéniteurs ainsi corrigés acquièrent un avantage sélectif et peuvent repeupler la moelle osseuse. On parle alors de mosaïcisme somatique et les tests dans le sang peuvent être ambigus ou négatifs. Le diagnostic peut être fait dans ces situations sur des cellules non hématopoïétiques en culture, les fibroblastes cutanés.

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

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

SUIVI ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge est pluridisciplinaire. L'association américaine de patients atteints de maladie de Fanconi (FARF) a fait des propositions pour le suivi des différentes atteintes d'organes. Ce document a été traduit et adapté sous l'égide de l'AFMF avec la participation du CR aplasies médullaires et peut être consulté à titre informatif en ligne sur le site de l'association AFMF [Guide Fanconi](#).

a) Suivi et Prise en charge des aspects hématologiques

Une **surveillance de l'hémogramme** avec compte des réticulocytes doit être réalisée tous les 3 mois et le myélogramme avec caryotype (et études complémentaires) annuellement afin de dépister les évolutions clonales.

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

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

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

- *Indications*

L'allogreffe avec un donneur géno-identique ou phéno-identique 10/10ème est indiquée en cas de cytopénies sévères faisant envisager la nécessité d'un support transfusionnel systématique ou en cas d'évolution clonale (apparition d'un clone cytogénétique avec anomalie de mauvais pronostic ou aspect de SMD/LAM).

Une évolution clonale (apparition d'un clone cytogénétique avec anomalie de mauvais pronostic ou aspect de SMD/LAM) chez un patient ne présentant pas de contre-indication à la greffe doit en l'absence de donneur HLA compatible faire discuter une allogreffe haploidentique. Des cytopénies profondes et nécessitant des transfusions régulières chez un sujet jeune, peuvent faire également discuter cette alternative.

- *Conditionnements*

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

Les différents types de conditionnement sont décrits dans l'annexe 5.

En situation géno-identique, la survie globale atteint 80% à 2 ans dans les séries les plus récentes (Peffault de Latour et al., 2013).

A partir d'un donneur alternatif, les résultats récents ont mis en évidence une amélioration nette de la survie après ces greffes en comparaison aux données historiques (survie globale à 40% après greffe mismatch dans les années 1990-2000) : ainsi plusieurs publications au cours de la dernière décennie de cohortes de patients allogreffés avec de nouveaux protocoles de greffe haploidentique ou phénoidentique 9/10 avec des greffons non modifiés et une prophylaxie de la GVH par cyclophosphamide post greffe ou T dépletion ex vivo adaptés à la sensibilité particulière des patients atteints de maladie de Fanconi a permis de diminuer l'incidence de ces complications sévères. La survie globale dans les études récentes varie de 65% à 85% en fonction de l'âge des patients et du statut hématologique. Une étude européenne rétrospective qui a comparé les greffes phénoidentiques 9/10 et haploidentiques dans cette indication montre un bénéfice de survie chez les patients greffés avec un donneur haploidentique. Les résultats des

greffes haploidentiques récemment publiées par différentes équipes utilisant une stratégie de T déplétion *in vivo* (Bonfim et al., 2017) ou *ex vivo* (Strocchio et al., 2021) sont en faveur de ces stratégies de greffe haploidentique ; la comparaison stricte de ces différentes modalités de greffe est cependant rendue difficile du fait de l'hétérogénéité des patients inclus dans les différentes cohortes (âge, pathologie sous jacente). En parallèle, les données de l'équipe anglaise (Bernard et al., 2021) sont favorables à l'utilisation d'alemtuzumab pour réduire l'incidence de GVHD. Ces greffes alternatives restent des indications difficiles au cas par cas et doivent faire l'objet de discussion en RCP. Un protocole observationnel prospectif d'évaluation des greffes haploidentiques chez les patients ayant une évolution vers une hémopathie myéloïde ou une pancytopenie sévère va être mis en place en 2023.

- *Maladie du greffon contre l'hôte (GVH)*

A degré de compatibilité comparable, les patients Fanconi présentent des lésions de maladie du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë ou chroniques plus sévères que les autres. Les greffons de moelle osseuse sont recommandés par rapport aux greffons de cellules souches périphériques. La fludarabine qui induit une importante déplétion lymphocytaire T, diminuant le risque de GVH au prix d'une toxicité moindre que les agents alkylants pour ces patients, est recommandée. La GVH est responsable d'une augmentation de la fréquence des tumeurs secondaires qui surviennent en moyenne à partir de 10 ans après allogreffe.

Les autres traitements

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

En l'absence de possibilité de greffe, les androgènes sont régulièrement efficaces et peuvent éviter le recours aux transfusions. Les effets secondaires (virilisation et avance de l'âge osseux, anomalies lipidiques et hépatiques, et tumeurs hépatiques - adénomes et adénocarcinomes) doivent être surveillés étroitement (IRM ou scanner faible dose injecté annuellement pour la surveillance des tumeurs hépatiques). Le danazol est utilisé en priorité car moins virilisant à la dose de 5 mg/kg chez l'enfant (sans dépasser la dose adulte) et de 800 mg par jour chez l'adulte : une fois la réponse obtenue, la dose minimale efficace doit être recherchée.

Plusieurs équipes mènent des essais de thérapie génique, dans un cadre de recherche, sur des patients FANCA nouvellement diagnostiqués. La difficulté est de transduire efficacement les cellules souches du patient en nombre suffisant pour permettre leur expansion. Des résultats encourageants ont été publiés pour 4 patients (Rio et al., 2019), mais ces traitements restent du domaine de la recherche (essais cliniques) et ne sont pas applicables à la majorité des patients.

b) Suivi et prise en charge des aspects extra-hématologiques (hors complications post allogreffe)

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

Suivi génétique

1. Diagnostic génétique

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

2. Conseil génétique

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

Malformations et autres atteintes congénitales : diagnostic et suivi

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

- une échographie abdomino-pelvienne
- une échocardiographie, un bilan neuro-sensoriel avec évaluation neurologique, ophtalmologique et ORL dont audiogramme, et si besoin par une psychomotricienne
- une évaluation par une psychologue

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

Atteintes sensorielles et neurologiques, développement psychomoteur

Les enfants atteints de maladie de Fanconi peuvent présenter :

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

Ceci justifie une évaluation neurologique, ophtalmologique et auditive systématique.

Le neuropédiatre (ou neurologue) évaluera le retentissement des anomalies musculo-squelettiques du rayon radial (anomalies du pouce et du radius, hypoplasie de l'éminence thénar) sur la motricité fine. En effet, un certain nombre d'enfants ont des difficultés en graphisme, une fatigabilité et une lenteur à l'écriture qui pénalise leur production écrite à l'école et ne permet pas de rendre compte de leur bon niveau de connaissance et de compréhension du sujet. Le neuropédiatre préconisera une évaluation neuropsychologique, psychomotrice voire en ergothérapie (dépendant de l'âge de l'enfant) pour identifier les troubles spécifiques, qui ouvriront droit à une reconnaissance spécifique auprès de la MDPH, et prescrira la prise en charge adaptée, ainsi que des recommandations scolaires (voir Annexe 12).

Suivi de la croissance et de la puberté

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

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

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

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

En accord avec la famille, un traitement par hormone de croissance est habituellement indiqué en cas de déficit en hormone de croissance avec malformation de la région hypophysaire. Il est plus discuté dans les autres situations, du fait de l'efficacité moindre et du rapport bénéfice/risque

moins clair. En cas de malformation hypophysaire, il existe aussi un risque d'autres déficits hypophysaires, en particulier en ACTH (risque d'insuffisance surrénale aiguë).

Reproduction et grossesse

Les patients Fanconi ont une fertilité réduite du fait de l'association éventuelle de malformations uro-génitales, de l'hypogonadisme, risque de ménopause précoce et de la stérilité induite par l'allogreffe de moelle. Des grossesses spontanées ne sont cependant pas exceptionnelles y compris après allogreffe de moelle. Des mesures de préservation de la fertilité devront être mises en œuvre chaque fois que possible (cf. § fertilité p28). Les patients doivent pouvoir bénéficier de consultations d'assistance à la procréation.

Suivi immunologique

Les rares patients Fanconi non allogreffés, y compris les patients révertants, peuvent développer à l'âge adulte un déficit immunitaire essentiellement B. Ceci justifie la surveillance annuelle des taux d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM).

Cancers solides et maladie de Fanconi

Il existe peu de grandes séries publiées analysant la prise en charge thérapeutique des cancers solides dans la maladie de Fanconi.

Le risque de tumeur solide est particulièrement augmenté :

- pour les patients Fanconi par atteinte des gènes dits d'aval c'est à dire ceux codant pour des protéines FANC agissant en aval de la mono-ubiquitination de FANCD2, au niveau des foyers nucléaires de réparation de l'ADN. Ces gènes (dont *BRCA2*, *BRCA1* et *PALB2*, initialement identifiés comme des gènes associés aux cancers du sein) sont mutés de façon bi-allélique chez moins de 5% des patients Fanconi mais sont associés à un risque très élevé de cancer (et de leucémie) avant l'âge de 5 ans,
- en cas de GVH chronique après allogreffe de moelle,
- chez les patients ayant reçus des androgènes de façon prolongée pour les tumeurs hépatiques.

Les cancers apparaissent à partir de l'âge de 20 ans chez les patients non greffés : leur incidence augmente de façon continue avec l'âge pour atteindre une incidence de 4,4% par an à l'âge de 40 ans. Chez les patients allogreffés, ces cancers surviennent plus précocement (10 ans plus tôt) : leur incidence atteint 4,7% par an, 10 ans après la greffe. La médiane de survie après le diagnostic du cancer est similaire dans ces deux populations : les données de la littérature rapportent une survie médiane de 13 mois. La GVH aiguë et la GVH chronique sont des facteurs de risque de cancers solides chez les patients allogreffés. (Rosenberg et al., 2005)

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

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

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

▪ Prévention

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

- avoir une bonne hygiène bucco-dentaire
- réduire l'exposition à l'alcool, en particulier les alcools forts. Il faut aussi éviter les bains de bouche contenant de l'alcool
- éviter l'usage du tabac, du cannabis et l'exposition passive à la fumée

- se faire vacciner contre l'HPV à partir de 9 ans pour les garçons et les filles selon la recommandation de sociétés pédiatriques à travers le monde, afin d'éviter la survenue de carcinome épidermoïde associé au HPV

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

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

▪ **Les modalités de suivi sont à adapter à chaque organe ou localisation**

1. Sphère ORL

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

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

2. Gynécologique

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

La vaccination contre l'HPV doit être systématique.

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

3. Dermatologique

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

4. Hépatique

Les tumeurs hépatiques doivent être systématiquement recherchées par échographie ou au mieux par IRM. Le risque est particulièrement important chez tout patient ayant été traité par androgènes y compris après l'arrêt de ce traitement, chez qui le suivi doit être annuel. Chez les patients n'ayant pas reçu d'androgènes, une échographie ou une IRM sont également recommandées annuellement après l'âge de 30 ans. La distinction adénome versus hépatocarcinome n'est pas facile radiologiquement et toute lésion doit être biopsiée.

▪ **Les traitements**

1. La chirurgie

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

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

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

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

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

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

2. La chimiothérapie

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

En effet, n'importe quelle chimiothérapie peut avoir- y compris à des doses réduites - dans le contexte de la maladie de Fanconi (patient allogreffé ou non) :

- une toxicité hématologique inhabituelle du fait de la faible capacité de régénération médullaire
- une toxicité extra-hématologique inhabituelle en particulier muqueuse

Si une chimiothérapie non formellement contre indiquée est envisagée, cette dernière doit se faire sous surveillance hématologique rapprochée (hémogramme x 2/ semaine) et sous couvert d'une hospitalisation si une neutropénie ou une thrombopénie importantes sont observées. En effet, chez ces patients, les complications hémorragiques et infectieuses sont une cause fréquente de décès après le diagnostic d'un cancer solide. Des associations d'anticorps anti VEGF et de chimiothérapie par taxol avec des modalités d'administration adaptées à la toxicité hématologique sont en cours d'évaluation. Un avis auprès du CRMR est recommandé.

Les nouvelles thérapies ciblées doivent faire l'objet d'une évaluation coordonnée, en particulier les inhibiteurs de PARP qui semblent intéressants dans cette indication.

3. La radiothérapie

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

Les faibles doses (2 à 4 Gy) n'ont d'intérêt que dans le cadre des conditionnements d'allogreffe non apparentée chez l'adulte (Peiffault de Latour et al., 2016).

Vie quotidienne

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

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

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

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

Pour toutes ces raisons, il est important pour les familles de trouver un espace de parole pour exprimer leurs émotions, leurs doutes, leurs espoirs. Cet espace peut se trouver auprès de son entourage, mais aussi et surtout auprès d'un professionnel ou au sein de l'association de la maladie de Fanconi (AFMF).

Annexe 8 : Les téloméropathies (anciennement dénommées dyskératose congénitale)

Les téloméropathies sont un ensemble hétérogène de pathologies caractérisées par un déficit de la maintenance des télomères responsable d'une atteinte clinique polymorphe mais principalement hématologique, respiratoire, hépatique, cutanéomuqueuse, immunologique, osseuse, digestive, neurologique et ophtalmologique. Longtemps appelée « dyskératose congénitale », l'existence d'un raccourcissement des télomères dans les cellules du sang, l'identification d'un nombre croissant de gènes impliqués dans cette pathologie et la grande variabilité du phénotype clinique a fait préférer le terme « téloméropathies ».

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

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

Le phénotype le plus sévère, appelé syndrome d'Hoyeraal-Hreidarsson, se caractérise par une atteinte néonatale ou très précoce associant une pancytopenie, un déficit immunitaire sévère, une atteinte neurologique avec microcéphalie, une atteinte rétinienne et des atteintes d'organes variables (atteinte hépatique, digestive, osseuse). Son pronostic est extrêmement sombre. Il est le plus souvent en rapport avec des mutations bialléliques et il est associé à des télomères extrêmement courts.

Les atteintes hématologiques de type aplasie médullaire surviennent le plus souvent chez des individus jeunes (enfant, adolescent et jeunes adultes) de la 2^{ème} ou 3^{ème} génération et sont souvent associées à des atteintes d'organes (hépatique ou pulmonaire) et à une canitie précoce. Les atteintes cutanéomuqueuses sont inconstantes et/ou d'apparition retardée. Le 1^{er} évènement peut être un syndrome myélodysplasique, chez un patient présentant ou non des atteintes d'organes préalablement identifiées : ces formes plus récemment identifiées surviennent le plus souvent entre 30 et 50 ans soit plus tardivement que les atteintes hématologiques classiques mais à un âge précoce en comparaison aux syndromes myélodysplasiques sans prédisposition sous-jacente. La recherche systématique de facteurs génétiques prédisposant à la survenue de ces syndromes myélodysplasiques chez des sujets jeunes ou présentant des antécédents familiaux hématologiques, hépatologiques ou pulmonaires est responsable d'une augmentation rapide du nombre de cas identifiés.

Les atteintes pulmonaires isolées surviennent à un âge plus tardif (entre 50 et 60 ans) et sont le plus souvent identifiées dans le cadre d'exploration de fibroses pulmonaires idiopathiques ou familiales. Ces patients présentaient pour une part significative d'entre eux des anomalies hématologiques (macrocytose et thrombopénie en particulier) et un certain nombre développeront au cours du suivi pulmonaire, une atteinte hématologique (cytopenies ou syndrome myélodysplasique). Les atteintes hépatiques sont souvent de diagnostic difficile nécessitant de combiner une surveillance systématique du bilan biologique souvent faussement rassurant et de l'imagerie : les maladies vasculaires portosinoïdales, les NASH et les cirrhoses hépatiques sont les formes les plus fréquemment retrouvées quand une biopsie hépatique est réalisée. Elles s'associent à un risque augmenté de carcinome hépatocellulaire.

Le risque de tumeurs solides est également augmenté dans ce syndrome : les principales tumeurs décrites sont les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et les hépatocarcinomes.

Les autres atteintes décrites fréquemment en association à celles décrites ci-dessus sont 1) une ostéoporose sévère et précoce y compris chez l'homme, 2) une atteinte rétinienne, 3) des angiodysplasies digestives parfois responsables de complications hémorragiques sévères, 4) des thromboses veineuses et 5) une augmentation du risque de lymphome.

L'évolution des techniques de génétique moléculaire a permis de rendre accessible en France la recherche de ces mutations constitutionnelles depuis 2010, conduisant sur la période 2010-2017 à une augmentation exponentielle du nombre de cas identifiés. Ainsi, le nombre de patients

diagnostiqués annuellement est passé de 8 en 2010, à 84 en 2016. La prévalence des téloméropathies est donc à l'heure actuelle estimée à 0,6 pour 100 000 habitants également répartie entre les formes principalement hématologiques ou pulmonaires. La prévalence des formes principalement hépatiques est à l'heure actuelle inconnue.

Indications des tests diagnostiques en hématologie

L'atteinte hématologique se présente le plus souvent comme une bi- ou une pancytopénie à moelle pauvre. L'atteinte de la lignée plaquettaire est la plus constante et souvent associée à une macrocytose. L'évolution se fait vers une pancytopénie sévère ou un syndrome myélodysplasique secondaire (évoluant parfois vers une leucémie aiguë). La recherche d'une étiologie constitutionnelle (étude de la longueur des télomères et analyses génétiques) chez les sujets de moins de 40 ans présentant une aplasie médullaire sévère ou modérée fait désormais partie des recommandations permettant le plus souvent d'identifier ces patients précocement. La longueur des télomères est presque constamment inférieure au 1^{er} percentile chez ces patients ; cependant la valeur prédictive positive n'est pas de 100% : en effet, des patients atteints d'autres hypoplasies constitutionnelles (Anémie de Fanconi, syndrome de Shwachman Diamond, GATA2 par exemple) ou d'aplasie médullaire idiopathique peuvent avoir des télomères inférieurs au 1^{er} percentile. Chez des patients de plus de 60 ans, des télomères entre le 1^{er} et 10^{ème} percentile sont probablement à considérer comme pathologiques.

L'identification d'un variant délétère, d'un gène responsable de téloméropathies ou l'existence d'un phénotype clinique extra-hématologique (atteinte pulmonaire, hépatique, cutanéomuqueuse ou canitie avant l'âge de 20 ans) sont nécessaires pour affirmer le diagnostic de téloméropathies. Une thrombopénie ou une macrocytose inexpliquée associée à une fibrose pulmonaire et/ou une atteinte hépatique doit conduire aux mêmes explorations.

Traitement des atteintes hématologiques

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

Pour ces patients, le seul traitement potentiellement curatif est la greffe de moelle allogénique à partir d'un donneur intrafamilial HLA compatible non muté ou d'un donneur HLA compatible non apparenté. La greffe de moelle ne corrige cependant pas le déficit génétique dans les cellules extra-hématopoïétiques et expose les organes à des complications infectieuses, toxiques et immunologiques. Le pronostic de la greffe de moelle en cas de téloméropathies est mauvais, raison pour laquelle de nombreuses équipes n'ont plus réalisé de greffes dans cette indication pendant de nombreuses années (Rocha et al., 1998). Ainsi dans une revue récente de la littérature, la survie globale sur une cohorte de 109 patients était estimée à 57% et 23% à 5 et 10 ans respectivement du fait de complications hépatiques, pulmonaires et de dysfonction du greffon (Barbaro et al., 2016). L'amélioration de la survie précoce pour les patients transplantés après 2000 ne se traduit pas par un bénéfice de survie à long terme dans cette population du fait des complications hépatiques et pulmonaires à moyen et long terme. De nouveaux conditionnements ont été proposés au cours des dernières années pour limiter la toxicité extra-hématopoïétique chez les patients atteints de téloméropathies. Cependant le recul reste limité pour affirmer un bénéfice en termes de survie à moyen et long terme. Des aggravations rapides d'atteintes pulmonaires et hépatiques peu ou asymptomatiques en pré-greffe ont été observées après des conditionnements non myéloablatifs en particulier quand une irradiation corporelle totale même à faible dose est utilisée (Sorge et al., 2017 et données personnelles non publiées).

Les indications de greffe de moelle sont donc actuellement limitées aux patients présentant une aplasie sévère (PNN < 0.5 G/L, plaquettes < 20 G/L, réticulocytes < 20 G/L et/ou besoins transfusionnels ou complications infectieuses) ou un syndrome myélodysplasique de haut risque, ayant un donneur HLA compatible et ne présentant pas de dysfonction d'organe hépatique ou pulmonaire importante (grade C).

Les androgènes sont la principale alternative thérapeutique à l'allogreffe en cas d'atteinte hématologique sévère (grade B). Dans la seule étude prospective publiée, Townsley et al, 2016 ont observés une réponse hématologique chez 79% des patients à 3 mois (24 évaluables) et 83% des patients à 24 mois (12 évaluables). 12 des 13 patients transfusés avant le traitement ont

été indépendants des transfusions sous traitement. Pour chaque lignée, l'augmentation médiane était respectivement de 3.3 g/dL pour l'hémoglobine, de 0.3 G/L pour les neutrophiles et de 14 G/L pour les plaquettes. Un patient a présenté une aggravation rapide de son aplasie modérée sous traitement. La réduction de la perte de longueur des télomères observée dans cette étude n'a pas été confirmée par d'autres études rétrospectives sur de plus longues périodes de suivi. Cette étude suggère aussi un bénéfice en termes de réduction de la perte de la capacité vitale forcée chez les patients ayant une atteinte respiratoire. Dans cette étude, 37% des patients ont arrêté précocement le traitement avant 24 mois. Les principaux effets secondaires rapportés étaient :

- hépatiques : élévation des transaminases dans 41% des cas, dysfonction hépatique sévère nécessitant la mise en place d'un shunt porto-systémique
- musculaires : crampes chez un tiers des patients
- endocrinologiques : anomalies du bilan lipidique chez un quart des patients
- céphalées chez 15% des patients
- prise de poids chez 15% des patients
- un patient a présenté un évènement thrombotique sévère et un hémangioblastome a été diagnostiqué sous traitement chez un autre patient.

Le danatrol est donné à la posologie de 400 mg x2 par jour pendant au moins 3 mois avant évaluation. En cas de mauvaise tolérance, la dose peut être réduite à 200 mg x2 par jour. Une fois la réponse obtenue stable, la posologie est progressivement diminuée par palier d'au moins 6 mois. Une surveillance annuelle par une IRM ou un scanner hépatique injecté est nécessaire compte tenu du sur-risque de tumeurs hépatiques.

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

Le Suivi

- Un hémogramme est recommandé tous les 3 à 6 mois
- Un myélogramme avec étude cytogénétique est recommandé au diagnostic puis tous les 18 mois ou en cas d'aggravation des anomalies hématologiques
- La biopsie ostéo-médullaire n'a d'intérêt qu'en cas de myélogramme impossible à aspirer
- Le suivi de la longueur des télomères est inutile

Un déficit immunitaire cellulaire est possible qui doit faire l'objet d'une évaluation en cas d'infections opportunistes ou répétées. L'hypergammaglobulinémie est fréquente.

Dépistage et prévention des atteintes extra hématologiques

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

- L'atteinte hépatique est à l'heure actuelle la moins bien caractérisée et la prévalence des atteintes hépatiques évaluées à moins de 10% dans les cohortes de patients atteints de téloméropathies est probablement nettement sous-estimée. La description clinico-pathologique est hétérogène : maladie vasculaire porto-sinusoidale, fibrose ou cirrhose cryptogénétique, hypertension portale non cirrhotique, hépatopathie nodulaire régénérative ou stéatose. Les atteintes histologiques sont le plus souvent sous estimées par l'évaluation biologique et/ou radiologique. L'histologie retrouve souvent une souffrance hépatocytaire sévère avec des lésions de fibrose portale. Une hypertension portale est fréquemment retrouvée précocement et est responsable de complications hémorragiques. L'atteinte hématologique centrale est souvent méconnue chez ces patients dont les cytopénies sont rapportées à l'hypertension portale. La

survenue de carcinomes hépatocellulaires et d'angiosarcomes complique l'évolution de l'hépatopathie dans un certain nombre de cas. Une échographie abdominale avec recherche d'hypertension portale doit être réalisée au diagnostic et devant toute perturbation du bilan hépatique. Un avis hépatologique spécialisé est recommandé en cas d'anomalies biologique ou radiologique. L'alcool doit impérativement être évité.

- L'ostéoporose fracturaire est fréquente et une ostéodensitométrie ainsi qu'une supplémentation adéquate en vitamine D sont recommandées de façon systématique.

- Un suivi par un chirurgien maxillo-facial est recommandé en cas de leucoplasie afin de dépister des lésions suspectes.

- Il n'y a pas a priori d'infertilité chez les patients atteints de téloméropathies quel que soit leur sexe. Les complications fœtales sont plus fréquentes chez les femmes atteintes de téloméropathies, de même que les HELPP syndromes (Giri, et al., 2021).

Conseil génétique et dépistage des apparentés

Pour l'ensemble des patients mutés, la survie globale est difficile à prédire car dépendante notamment de la génération atteinte. Dans une étude rétrospective incluant principalement des patients ayant une forme classique sévère, la médiane de survie était de 42 ans. Ceci ne permet pas d'extrapoler à l'ensemble des téloméropathies du fait de l'âge de survenue plus tardif des premières manifestations dans les formes principalement pulmonaires, hépatiques ou des syndromes myélodysplasiques. Cependant, dès lors qu'un patient présente une atteinte hématologique, pulmonaire ou hépatique symptomatique, l'espérance de vie est inférieure à 5 ans et probablement de l'ordre de 2 à 3 ans en médiane.

Le diagnostic précoce des atteintes infra-cliniques, favorisé par l'accès des apparentés au diagnostic génétique moléculaire au stade pré-symptomatique permet de réaliser un travail de prévention en limitant l'exposition à des substances toxiques qui contribuent au développement des atteintes d'organe. Cependant aucun traitement à ce jour ne permet d'éviter l'aggravation de la maladie.

Le diagnostic des apparentés non symptomatiques doit être proposé à tous dans le cadre d'une consultation de génétique ou mixte. Pour les enfants mineurs, une évaluation clinique et biologique sans diagnostic génétique peut être proposée en 1^{ère} intention jusqu'à ce que ces derniers soient en âge de choisir de faire ce test. En effet le dépistage ne doit être réalisé selon la loi de bioéthique que si un bénéfice direct est attendu.

A noter que le conseil génétique est spécialement complexe dans ces maladies et doit être fait par des médecins les connaissant bien : pour certains gènes, il est décrit des formes aussi bien mono-alléliques que bi-alléliques et on a aussi décrit de rares phénocopies c'est-à-dire des patients pouvant avoir des manifestations de type téloméropathie liées au fait qu'ils ont hérité de télomères courts alors même qu'ils ne sont pas porteurs d'une mutation.

Le diagnostic pré-natal ou pré-conceptionnel est difficile du fait de la double héritabilité de la mutation et de la taille des télomères. Un apparenté non porteur de la mutation peut avoir hérité des télomères courts et ainsi être exposé à des complications similaires à celles observées chez les individus porteurs de la mutation. Bien qu'un petit nombre de cas ait été décrit, cela limite la valeur prédictive négative du diagnostic génétique dans ce contexte. Cela ne contre indique pas ce dernier mais nécessite une information claire des familles.

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

Annexe 9 : L'anémie de Blackfan-Diamond (ABD)

L'anémie de Blackfan-Diamond (est une insuffisance médullaire qui se caractérise par une érythroblastopénie congénitale, secondaire à un blocage de la maturation des progéniteurs érythroïdes (passage des stades BFU-e/CFU-e) et qui concerne presque exclusivement la production des globules rouges. L'absence d'anémie chez certains patients fait préférer actuellement le nom de Maladie de Blackfan-Diamond, voire de Syndrome de Blackfan-Diamond (L Da Costa, T Leblanc et al., 2020).

EPIDEMIOLOGIE

L'ABD est une maladie rare avec une incidence estimée dans plusieurs registres européens entre 5 et 7 cas par 1.000.000 de naissances vivantes. Il est vraisemblable que ceci corresponde aux formes classiques et que l'incidence réelle soit supérieure.

GENETIQUE

A ce jour, 23 gènes codant pour des protéines de structure du ribosome ont été identifiés, soit des gènes *RPS* (codant pour des protéines de la petite sous-unité), soit des gènes *RPL* (codant pour des protéines de la grande sous-unité). Le gène le plus souvent impliqué est le gène *RPS19* muté chez 25% des patients. Six gènes (*RPS19*, *RPL5*, *RPL11*, *RPS26*, *RPS24* et *RPL35a*) sont impliqués chez environ 90% des patients de génotype connu (L Da Costa et al. 2017 ; JC Ulirsch et al., 2019). Pour ces gènes, la transmission est autosomique dominante (phénomène d'haplo-insuffisance). Fonctionnellement, ces mutations sont associées à un défaut de biogénèse des ribosomes (Leger-Sylvestre et al. 2005 ; Choessel et al., 2007).

A ces gènes *RPL* et *RPS*, on peut ajouter 2 gènes codant pour des protéines chaperonnes impliquées dans la biosynthèse des ribosomes identifiés chez de très rares patients :

- *TSR2* qui code pour une protéine chaperonne de *RPS26* (transmission liée à l'X).
- *HEATR3* qui code pour une protéine impliquée dans l'import nucléaire de *RPL5* chez l'homme (transmission autosomique récessive) (MF O'Donohue et al., 2022)

Le consensus retient encore deux gènes dont les variants pathogènes sont responsables de phenotypes très proches de l'ABD :

- *GATA1* : qui code pour un facteur de transcription impliqué dans l'érythropoïèse ; le gène est situé sur le chromosome X et la transmission est liée au sexe ; les mutations associées à un tableau de type ABD sont particulières, entraînant la perte de l'isoforme longue
- *TP53* qui code pour la protéine p53 de transmission autosomale dominante (mutation gain de fonction).

Il existe deux autres gènes impliqués dans des érythroblastopénies constitutionnelles différentes de l'ABD (diagnostics différentiels)

- *EPO* qui code pour l'érythropoïétine, (transmission autosomale récessive, mutation perte de fonction, 1 famille décrite)
- *CECR1/ADA2* (transmission autosomique récessive) sont à part.

Actuellement, on identifie une mutation chez 80% des patients ABD.

A noter que 7 autres gènes, codant pour des protéines RP, sont en cours de validation.

En l'absence de mutation identifiée, une étude de type exome ou du génome (PFMG) peut être réalisée dans un cadre de recherche.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le diagnostic est le plus souvent fait tôt dans la vie, en règle générale avant 1 an (médiane au diagnostic de 2 mois), et un diagnostic après 4 ans est rare mais possible, y compris à l'âge adulte dans des formes avec anémie peu sévère voire chez des patients sans anémie pour qui l'ABD est diagnostiquée devant des manifestations autres (cf. infra).

Chez le petit enfant, le tableau clinique associe une pâleur isolée et une dyspnée responsable de difficultés lors de l'allaitement.

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

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

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

- Bilan de malformations congénitales voire d'un syndrome polymalformatif avec ou sans anémie (valeur d'une macrocytose isolée)
- Bilan d'anomalies mineures de la NFS dont une macrocytose isolée ou une neutropénie ; la lignée plaquettaire est le plus souvent conservée
- Bilan d'un déficit lymphocytaire B avec hypogammaglobulinémie
- Syndrome myélodysplasique survenant chez un sujet « jeune » (avant 60 ans)
- Cancer inhabituel par son âge ou ses caractéristiques et intolérance hématologique inattendue à la chimiothérapie (besoins transfusionnels)
- Enquête familiale avec diagnostic d'une ABD chez un porteur asymptomatique au moment de l'étude

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

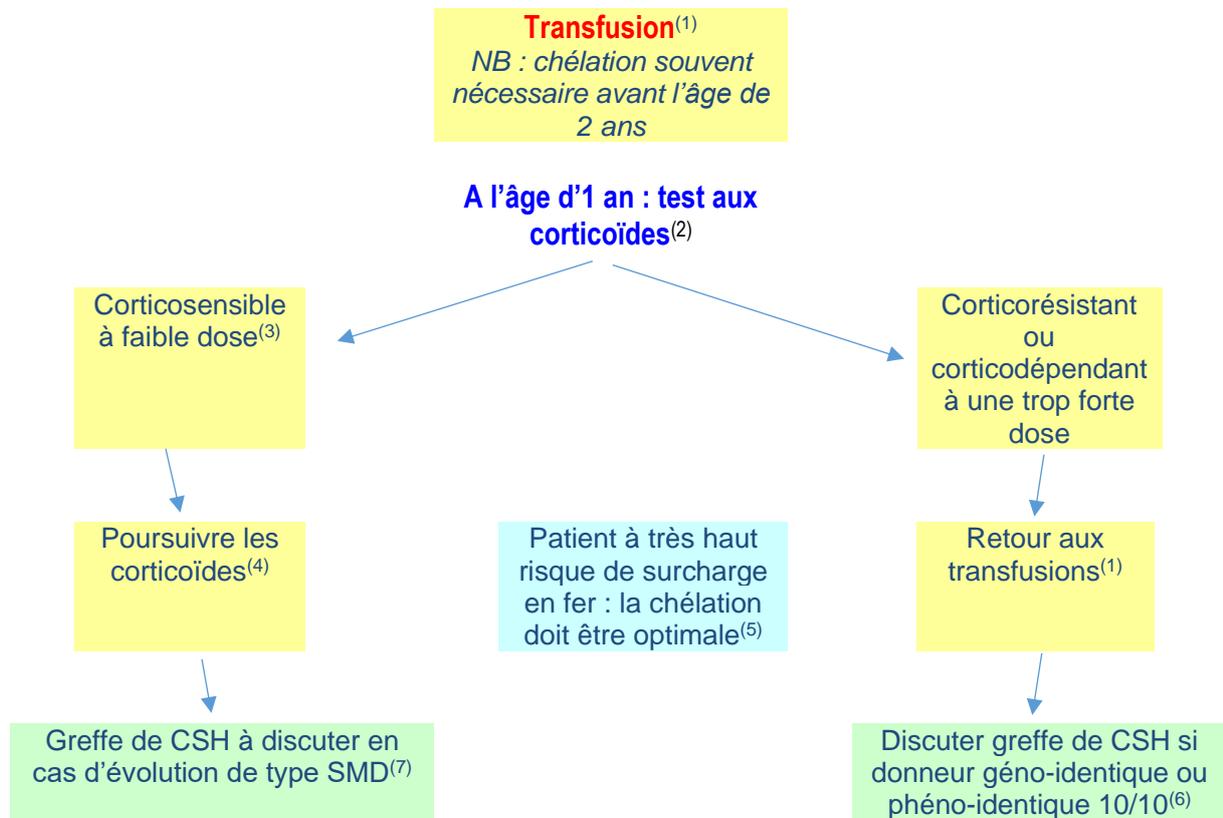
Dans un contexte clinique évocateur, les éléments biologiques en faveur d'une ABD sont surtout :

- A la numération une anémie isolée, macrocytaire, non ou peu régénérative (<20 G/L) ; la réticulocytopenie peut être majeure dans les formes avec besoins transfusionnels avec une absence de tout réticulocyte en périphérie. A l'inverse certains patients auront une hémoglobine normale ou subnormale, des réticulocytes présents et simplement une macrocytose voire un hémogramme normal.
- Une atteinte des autres lignées, sans impact clinique, peut être présente : thrombocytose (nouveau-nés uniquement), thrombopénie modérée, leuconéutropénie, lymphopénie (en dehors de toute corticothérapie). Exceptionnellement la neutropénie peut être sévère (gène *RPL35a*)
- La mise en évidence d'une érythroblastopénie au myélogramme (absence ou < 5% de précurseurs érythroblastiques au sein d'une moelle normocellulaire) sans signe de dysérythropoïèse ; dans de rares cas, elle peut être absente chez les patients non anémiques ou dans les formes avec anémie non sévère. La moelle est sinon de richesse normale le plus souvent. Elle peut apparaître pauvre chez l'adulte.
- Une activité augmentée d'hémoglobine fœtale F au-delà de 6 mois de vie
- Un taux élevé d'une enzyme du globule rouge : l'adénosine désaminase érythrocytaire (ADAe), qui n'est dosée que dans très peu de laboratoires et qui doit être évaluée avant toute transfusion de culots érythrocytaires (ou après 3 mois sans transfusion).
- L'étude du profil de maturation des ARN ribosomiques est actuellement utilisée en recherche pour valider la pathogénicité d'une mutation ; elle n'est pas encore utilisée en clinique mais pourrait être un test fonctionnel dans l'avenir.

Le diagnostic génétique permet de confirmer la présence d'une mutation chez la majorité des patients (80%). Le diagnostic est fait le plus souvent par NGS ciblé. Si celui-ci est négatif, il faut rechercher des grandes délétions (20% des cas non rares dans l'ABD) par une technique appropriée type CGH-array customisée ou MLPA.

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

Enfant de moins de 1 an



(1) : maintenir hémoglobine > 9 g/dL

(2) : le test peut être décalé si retard de croissance important et transfusions bien tolérées sans surcharge en fer trop importante. Ce test peut être fait quel que soit l'âge en cas de diagnostic tardif et aussi à l'âge adulte chez des patients ayant eu une phase d'indépendance thérapeutique après avoir été traité dans l'enfance

(3) : posologie maximale tolérable : 0,30 mg/kg/j selon le consensus international mais l'idéal est une posologie < 0,15 mg/kg/j

(4) : la corticothérapie au long cours doit être discutée en fonction de son efficacité et de sa toxicité. Un retour aux transfusions peut être préférable pour le patient. A discuter en particulier en période pré-pubertaire, pour optimiser la croissance, et à l'âge adulte où on observe régulièrement une perte relative de corticosensibilité.

(5) : objectifs de chélation : ferritine entre 300 et 500 µg/L et absence de surcharge en fer à l'IRM hépatique (CFH < 36 µmol/g)

(6) : le consensus actuel ne considère que ces types de greffe. La greffe doit être faite idéalement entre 3 et 5 ans.

(7) : ces patients font des SMD précoces par rapport à la population générale et sont donc des candidats potentiels à une allogreffe.

Abréviations : CHF : charge hépatique en fer, CSH : cellules souches hématopoïétiques, Hb : hémoglobine, SMD : syndrome myélodysplasique

:

ASPECTS THERAPEUTIQUES (1) : traitement de l'anémie et suivi

1) Patients sous support transfusionnel :

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

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

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

Comme chez tout patient régulièrement transfusé un bilan sérologique doit être fait au moins 1 fois par an. La vaccination contre l'hépatite B, si le patient n'est pas immunisé, est recommandée. Le suivi de la surcharge en fer doit être particulièrement rigoureux : il est établi que les patients ABD sont à risque de surcharge en fer plus élevé, à support transfusionnel égal, que d'autres patients transfusés (Porter JB & al, Br J Haematol 2014). Ceci est particulièrement marqué chez les petits enfants qui peuvent constituer très rapidement une surcharge tissulaire sévère y compris au niveau cardiaque en sachant que les chélateurs sont de maniement difficile à cet âge. La chélation doit donc être optimale, discutée dès que la ferritine dépasse 500µg/L souvent avant l'âge de 2 ans.

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

Les 2 chélateurs les plus utilisés sont :

- La déféroxamine : posologie de 40 à 60 mg/kg/j en perfusions sous-cutanées et avec un temps de passage minimal de 8h idéalement de 12h. Ce traitement est souvent prescrit 5 jours sur 7 pour obtenir l'adhésion du patient. Chez l'enfant avant 2 ans c'est le seul chélateur qui peut être utilisé ; la posologie maximale (jusqu'à 3 ans) est de 30 mg/kg/j.

- Le déférasirox qui est utilisé en première intention, chez l'enfant de plus de 2 ans et chez l'adulte, aux posologies usuelles (14 à 28 mg/kg/j)

La Défériprone est classiquement non-recommandée chez les patients ABD du fait d'un risque avéré plus élevé d'agranulocytose (estimée à 10%) : sa prescription ne peut être envisagée qu'en 3^{ème} intention chez un patient ayant une surcharge en fer non contrôlée, après discussion en RCP et après avoir éduqué le patient et son entourage au sujet du risque infectieux (médicalisation de tout épisode fébrile avec recommandations écrites fournies au patient). Elle doit être donnée en 3 prises à la posologie maximale de 75 mg/kg/j (Lecornec et al., 2022)

L'intensité de la surcharge en fer chez ces patients impose souvent de recourir à une association de 2 chélateurs. Ceci permet aussi souvent de limiter les effets secondaires de chaque médicament.

A noter qu'un des objectifs du traitement chélateur est aussi de contrôler le fer non lié à la transferrine (NTBI) présent dès que la saturation de la transferrine dépasse 60 à 70% (ce qui est le cas de pratiquement tous les patients ABD transfusés). Ceci en théorie nécessite l'administration quotidienne d'un chélateur et on peut par exemple donner 2 jours de déférasirox chez un patient traité par déféroxamine 5 jours sur 7.

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

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

- Le suivi du coefficient de saturation de la transferrine est surtout utile soit en début de programme transfusionnel pour juger de la mise en place de la surcharge secondaire à la transfusion, soit chez un patient très bien chélaté pour adapter le traitement ; il est très rare néanmoins d'arriver à faire baisser le CDS dans une zone adéquate (< 60%).

- L'IRM hépatique doit être réalisée au plus tard à l'âge de 5 à 6 ans, et éventuellement plus tôt en cas de surcharge non contrôlée, et ensuite tous les 12 à 24 mois selon le degré de surcharge. L'IRM cardiaque doit aussi être évaluée régulièrement ; au minimum lors de la première évaluation puis selon les résultats et l'évolution de la surcharge en fer.

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

Autres suivis systématiques chez les patients transfusés :

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

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

2) Patients sous corticoïdes :

Test aux corticoïdes : la corticothérapie doit être évaluée à l'âge de 1 an. Ce délai permet de s'assurer du diagnostic et de limiter l'impact sur la croissance et la taille définitive à l'âge adulte.

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

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

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

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

Les patients non répondeurs à J15 devront recevoir encore 15 jours de corticoïdes à 2 mg/kg avant de conclure à une corticorésistance primaire ; en cas de non réponse l'arrêt des corticoïdes sera ensuite fait rapidement (une semaine). Un deuxième test aux corticoïdes peut être fait à distance mais un résultat plus favorable est rare.

L'ABD est le seul exemple de maladie humaine où les corticoïdes peuvent être prescrits à partir de l'âge de 1 an pour une durée indéterminée (traitement « à vie ») et leurs effets secondaires doivent être régulièrement évalués en particulier pour l'atteinte osseuse, systématique même à très faible posologie, qui justifie un suivi en ostéodensitométrie. Une supplémentation en vitamine D doit être systématique.

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

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

- Période pré-pubertaire : afin d'optimiser la poussée de croissance pubertaire et la taille définitive. Même de très faibles posologies (< 0,15 mg/kg/j) ne permettent pas une poussée de croissance pubertaire normale. Ceci devra être discuté entre l'endocrinologue pédiatre et le patient en sachant que l'arrêt des corticoïdes devra être de 2 à 3 ans.

- Traitement par hormone de croissance (cf. infra).

- Grossesse : en cas de corticothérapie à dose relativement élevée et d'autant plus que l'anémie physiologique de la grossesse peut « décompenser » l'anémie ; à discuter avec l'équipe obstétricale

Des « rémissions » (on parle plutôt d'indépendance thérapeutique) après une période de corticothérapie peuvent survenir. Dans une étude du registre Français, 42 patients sur 125 ayant répondu aux corticoïdes sont en indépendance thérapeutique lors de l'analyse (Willig & al., 1999). Ces rémissions s'observent soit chez le petit enfant (avant 2 ans), soit au moment de l'adolescence. Dans de très rares cas (2 cas publiés), une réversion somatique au niveau d'une cellule souche hématopoïétique a pu être démontrée mais le consensus est que ce mécanisme est très minoritaire.

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

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

3) Allogreffe de moelle :

Une indication de greffe de moelle doit être discutée :

- Chez tout enfant corticorésistant et dépendant des transfusions. Les résultats de la greffe sont meilleurs chez les enfants de moins de 10 ans et les recommandations actuelles sont de faire celle-ci si possible avant 5 ans et idéalement sans surcharge en fer trop importante. Il est généralement admis que les greffes sont trop risquées pour des patients adultes.

Le nouveau consensus, pour cette indication est qu'on peut considérer 2 types de donneur :

Soit un donneur géno-identique : ceci suppose qu'on ait exclu la maladie chez lui ce qui peut être difficile en l'absence de mutation identifiée ; au moindre doute il faudra discuter de choisir un donneur non apparenté

Soit un donneur non apparenté 10/10 compte tenu des bons résultats actuels (Strahm & al, Blood Adv 2020)

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

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

Modalités de la greffe :

Compte-tenu des résultats rapportés dans la littérature, le recours à la greffe doit de préférence intervenir entre l'âge de 2 et 10 ans. Avant 2 ans, le risque de toxicité est majoré et en dehors de la survenue d'un syndrome myélodysplasique précoce, il n'est pas licite de greffer plus tôt. Au-delà de l'âge de 10 ans, les résultats de la greffe sont significativement moins bons en termes de survie sans maladie et sans GvH (GRFS) avec un excès de GvH possiblement en lien avec des antécédents transfusionnels plus lourds et une allo-immunisation plus large.

Le conditionnement recommandé est myéloablatif dès lors que ces patients présentent une moelle riche :

- BUSULFAN adapté au poids de l'enfant et conformément au RCP (associé à une pharmacocinétique avec des cibles standards d'aire sous la courbe, à savoir 900-1350 $\mu\text{Mol}\cdot\text{min}$) en 4 jours de J-5 à J-2, FLUDARABINE 40mg/m²/j x 4 jours de J-6 à J-3 et sérothérapie (Thymoglobulines® 10 mg/kg, dose totale).

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

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

- La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte est standard basée sur un inhibiteur de calcineurine associé à du méthotrexate « court » ou du mycophénolate mofétyl en cas de recours à un greffon de sang placentaire apparenté.

- La source cellulaire à privilégier est la moelle osseuse afin de diminuer le risque de GvH chronique.

- Le recours à un donneur alternatif, donneur volontaire non apparenté de compatibilité HLA < 10/10 ou donneur haplo-identique ne doit être discuté qu'en cas de syndrome myélodysplasique ou d'acutisation. Le recours au sang placentaire non apparenté ne conduit pas à des résultats satisfaisants mais les études rapportant ces résultats décevants sont anciennes (Mugishima et al., 2007 et Bizzoto et al., 2011).

4) Autres traitements de l'anémie

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

L'érythropoïétine, le sotatercept ou la ciclosporine ne sont pas actifs. L'eltrombopag n'est pas un traitement validé et ne devrait pas être utilisé en dehors d'un éventuel essai clinique.

Seule la leucine a été associée à de très rares réponses hématologiques ; si l'impact sur la croissance staturo-pondérale est relativement fréquent et peut justifier son emploi chez l'enfant, les réponses hématologiques sont néanmoins très rares (Vlachos Lipton & al, *Pediatr Blood Cancer* 2021).

ASPECTS THERAPEUTIQUES (2) : autres atteintes

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

Prise en charge des malformations congénitales

Variable en fonction du type.

Suivi de la croissance

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

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

Ceci justifie un suivi précis de la croissance de ces enfants et au moins une consultation systématique en endocrinologie pédiatrique afin d'évaluer l'impact de la maladie sur la croissance. L'impact d'une éventuelle corticothérapie sera discuté (cf. supra).

Un traitement par hormone de croissance a montré son efficacité à court terme sur le rattrapage de la courbe de croissance, sans que des données sur la taille adulte soient disponibles (Howel & al, *Pediatr Blood Cancer* 2015). Un tel traitement pourra être proposé aux enfants ayant les retards de croissance les plus sévères, dans le cadre des indications habituelles de ces

traitements. L'indication doit être discutée avec un ou une endocrinologue pédiatre et tiendra compte de la taille prévisible à l'âge adulte et du gain en cm espéré. A noter que la mise en route d'un traitement par GH doit être associé à un arrêt ou à une réduction de la corticothérapie et à la mise en place d'un support transfusionnel. Plus récemment, il a été proposé un traitement par leucine qui pourrait améliorer la croissance staturo-pondérale des enfants ABD (Vlachos & al, *Pediatr Blood Cancer* 2020)

Suivi immunologique

Les patients ABD sont souvent lymphopéniques et ceci peut être accentué par la corticothérapie. Des évolutions de type DCV (déficit commun variable) ont été rapportés et ceci justifie le dosage annuel des Ig G, A, M.

Risque oncologique

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

1) SMD et LAM

Le risque est très élevé pour les syndromes myélodysplasiques qui surviennent à un âge plus jeune que dans la population générale ; on considère qu'il existe chez les patients ABD un vieillissement prématuré de la moelle osseuse et des SMD peuvent survenir le plus souvent à partir de 50-60 ans (Vlachos & al, *Blood* 2012). Il n'existe néanmoins pas de données descriptives publiées sur ces SMD.

Chez tous les patients, la NFS avec compte des réticulocytes doit être suivie tous les 3 mois ; toute modification inhabituelle de la NFS doit faire discuter la pratique d'un myélogramme. A ce jour, il n'y a pas de recommandations en ce qui concerne la pratique de myélogrammes systématiques.

2) Tumeurs solides

Le risque de cancers solides est aussi augmenté et ceci a été objectivé par 2 études successives du registre américain (Vlachos & al, *Blood* 2012, Vlachos & al, *Blood* 2018). L'âge médian de la première tumeur est de 36 ans. Les types de cancers observés sont variables ; les 2 cancers apparaissant significativement beaucoup plus fréquents que dans la population générale sont l'ostéosarcome et le cancer du côlon.

A ce jour, il n'y a pas de recommandations « officielles » concernant la pratique d'examens de dépistage de ces tumeurs.

Le registre américain a néanmoins recommandé récemment la pratique de coloscopies systématiques : tous les 5 ans à partir de 20 ans (Lipton & al, *Genes* 2022).

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

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

Récapitulatif du suivi annuel des patients ABD :

Chez tous les patients	NFS-RT au moins trimestrielle ; myélogramme si anomalie à la NFS Taux d'Ig G, A, M : 1/an Coloscopie : /5 ans à partir de 20 ans
Chez les patients sous corticoïdes	Bilan métabolique annuel Taux de vitamine D : 1/an Ostéodensitométrie /2 à 3 ans
Chez les patients transfusés	Bilan sérologique viral (VIH, VHB & VHC, HTLV) : 1/an Ferritine : avant chaque transfusion IRM hépatique et myocardique : /12 à 24 mois selon degré de surcharge ECG & échographie cardiaque : /12 à 24 mois ; si surcharge myocardique à l'IRM : Holter Suivi endocrinologique 1/an; hormones sexuelles, T4 et TSH, PTH

	Suivi toxicité & effets secondaires des chélateurs : FO, examen du cristallin (déférasirox) : /1 à 2 ans Audiogramme (déférasirox, déféroxamine) : /1 à 2 ans Echographie rénale : recherche de lithiases (déférasirox, déféroxamine) : /2 à 3 ans Carence en Zinc : 1/an
--	--

Conseil génétique et procréation médicale assistée

La transmission de l'ABD est le plus souvent sporadique (55%) (néomutation dominante) dans les formes familiales, elle est de transmission autosomique dominante. Il n'a pas été décrit d'anticipation génétique dans l'ABD. On ne peut prévoir la gravité du phénotype (hématologique et extra-hématologique) d'un enfant à naître que cela soit en fonction du gène ou de la mutation identifiée, ou du phénotype du parent ou d'un autre membre de la fratrie atteint.

Les parents doivent donc être informés qu'en cas de formes familiales avec un des deux parents atteints ou porteurs d'une mutation et/ou une eADA élevée, le risque de naissance d'un enfant atteint est de 50% à chaque procréation et qu'on ne peut exclure la naissance d'un enfant sévèrement atteint.

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

Ceci implique que la mutation ait été identifiée et affirmée comme pathologique et que celle-ci permette une analyse sur l'ADN extrait d'une seule cellule de l'embryon.

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

Grossesse

Les femmes ABD ont un risque élevé de grossesses compliquées (Faivre et Leblanc & al, Haematologica 2006).

Ceci justifie leur suivi dans des maternités de niveau 3.

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

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

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

Le suivi échographique doit être vigilant aux risques :

- d'atteinte du fœtus :
 - dépistage de malformations sévères par des échographies fœtales morphologiques
 - dépistage d'une anémie fœtale sévère avec hydrops foetalis (très rare dans l'ABD mais possible et sous estimé) pouvant nécessiter des transfusions in utero.
 - une NFS avec un compte des réticulocytes et un test génétique effectués sur sang de cordon voire sur prélèvement de sang fœtal avant transfusion sont justifiés.
- de complications maternelles de type vasculo-placentaires

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

Annexe 10 : Le syndrome *SAMD9* & *SAMD9L*

Il s'agit d'une entité d'aplasie médullaire d'origine constitutionnelle (AMC) identifiée en 2016 (Chen & al, Am J human Genet 2016, Narumi & al, Nat Genet 2016) : les connaissances sur ce syndrome restent à ce jour limitées en particulier pour les données sur le suivi à long terme.

EPIDEMIOLOGIE

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

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

GENETIQUE

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

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

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

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

MANIFESTATIONS CLINIQUES

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

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

hématologiques parfois très sévères voire responsables d'un décès précoce (syndrome MIRAGE).

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

Organe & localisation	Signes cliniques
Morphotype et croissance	- retard de croissance intra-utérin - petite taille
Système endocrinien	- Hypoplasie surrénalienne et insuffisance surrénalienne
Système génital	- Hypogonadisme
Poumons	- Protéïnose alvéolaire
Gastro-intestinale	- Entéropathie avec diarrhée chronique et malabsorption
Système nerveux central	- Ataxie (pouvant n'apparaître qu'à l'âge adulte voire chez le sujet âgé) - Anomalies de la substance blanche à l'IRM (enfants)

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

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

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

DIAGNOSTIC

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

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

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

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

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

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

SUIVI ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge doit être pluridisciplinaire même si pour l'instant il n'y a pas de recommandations établies.

I - Suivi et prise en charge des aspects hématologiques

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

La situation est encore complexifiée par l'absence :

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

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

Les éléments essentiels pour décider de la stratégie thérapeutique sont :

- Le suivi des hémogrammes (1 fois par semaine voire plus selon les signes cliniques chez un patient transfusé en plaquettes à 1 fois par mois chez un patient avec pancytopenie modérée): évidence d'une amélioration ou non des comptes. Celle-ci peut être « paroxystique » très peu de temps après le diagnostic ou beaucoup plus progressive. Elle peut être complète (NFS normale) ou partielle (persistance de cytopénies modérées).
- L'analyse cytologique du frottis médullaire (1 fois tous les 3 mois en cas de monosomie 7): aggravation des aspects myélodysplasiques, apparition de blastes ; un avis d'un cytologiste expert peut être demandé auprès des hématologues du CRMR.
- La surveillance du caryotype médullaire : apparition d'autres anomalies chromosomiques connues comme associées à la progression leucémique.
- La surveillance moléculaire avec un double aspect :
 - Recherche d'éléments défavorables : apparition de mutations somatiques de gènes connus comme impliqués dans la progression leucémique
 - Recherche d'éléments favorables : apparition de mutations somatiques de SAMD9 ou de SAMD9L suggérant une correction génétique (plusieurs clones différents peuvent être identifiés et seront quantifiés et suivis).

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

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

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

Les éléments « rassurants » seront ici :

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

En cas de normalisation de l'hémogramme et de disparition de la monosomie 7, on propose (sous réserve des données encore limitées) une surveillance incluant un hémogramme tous les 3 mois et un bilan médullaire tous les 12 à 18 mois.

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

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

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

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

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

Modalités de la greffe :

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

Néanmoins, on peut retenir :

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

- La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte est standard basée sur un inhibiteur de calcineurine associé à du méthotrexate « court » ou du mycophénolate mofétyl en cas de recours à un greffon de sang placentaire.
- La source cellulaire à privilégier est la moelle osseuse (afin de diminuer le risque de GvH chronique extensive).
- Le recours à un donneur alternatif (donneur volontaire non apparenté de compatibilité HLA < 10/10 ou donneur haplo-identique), doit être discuté en RCP aplasie notamment en cas de syndrome myélodysplasique ou d'acutisation ou d'aplasie médullaire sévère prolongée sans tendance à la correction.

Les soins de support hématologiques

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

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

II - Suivi et prise en charge des aspects extra-hématologiques (hors complications post allogreffe)

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

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

- Une échographie abdomino-pelvienne (recherche d'une hypoplasie surrénale en particulier, mais faible valeur diagnostique de l'échographie)
- Une échocardiographie (rares malformations cardiaques décrites sans qu'on puisse affirmer à ce jour qu'elles font partie du phénotype)
- Un bilan endocrinien (recherche d'une insuffisance surrénale à faire en cas de suspicion diagnostique de syndrome *SAMD9* & *SAMD9L*, du fait du risque d'insuffisance surrénale aiguë)
- Un bilan neurologique et neurosensoriel avec évaluation neurologique et une IRM de l'encéphale
- Une évaluation par une psychologue

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

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

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

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

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

a) Atteintes sensorielles et neurologiques, développement psychomoteur

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

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

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

b) Suivi endocrinologique et gastroentérologique dont suivi de la croissance et de la puberté

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

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

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

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

Ceci justifie un suivi systématique par un endocrinologue pédiatre systématique.

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

c) Cancers solides

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

Celui-ci peut néanmoins exister pour les patients allogreffés.

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

d) Suivi immunologique

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

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

e) Reproduction et grossesse

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

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

f) Suivi génétique

1. Diagnostic génétique

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

2. Conseil génétique

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

Annexe 11 : chélation du fer

1- Dépistage et indication

Dépistage de l'hémochromatose secondaire

Dosage de la ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine tous les 3 mois
Juste avant une transfusion, si possible à jeun

Chélation si ferritinémie > 500 µg/l

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

Se référer à l'annexe 9 « Anémie de Blakfan- Diamond » pour la chélation dans cette maladie.

2- Médicaments chélateurs

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

Surveillance fonction rénale et NFS.

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

Molécules	Problématiques posées dans l'aplasie
Déféroxamine - Desféral®	Abord sous cutané (en pratique tolérable avec des aiguilles de type « punaise ») Risque infectieux : <i>Mucor</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>
Déférasirox - Exjade®	Toxicité rénale majeure en cas d'association avec la ciclosporine Rares cas de toxicité médullaire Toxicité hépatique
Défériprone - Ferriprox®	Risque d'agranulocytose et de neutropénie, voire d'aplasie médullaire en cas de prédisposition

Déféroxamine (Desféral®) :

40 à 60 mg/kg/j en sous-cutanée sur 8 à 12 heures (idéalement 12h), 5 jours sur 7 pour une meilleure adhésion du patient.

Nécessite d'avoir recours à un prestataire de santé à domicile qui fournit la pompe ou l'infuseur. Les sous-cutanées peuvent être posées par une infirmière ou le patient lui-même.

En pédiatrie : seul chélateur disponible avant 2 ans. Posologie maximale de 30 mg/kg/j jusqu'à 3 ans.

Déférasirox (Exjade®) :

14 à 28 mg/kg/j 1 fois par jour

Chez l'enfant de plus de 2 ans et chez l'adulte

Défériprone (Ferriprox®) :

25 mg/kg 3 fois par jour

3- Choix des chélateurs

Il n'y a pas de recommandations validées quant au choix de la molécule.

La déféroxamine (Desféral®) est proposée en première intention.
La déféripone (Ferriprox®) est à éviter en contexte d'aplasie.

En cas de surcharge majeure, combinaison de chélateurs possible, par exemple en période pré-greffe pour réduire au maximum la surcharge en fer.

4- Indication des saignées

Patients en rémission de leur aplasie ou en post allogreffe.
Bonne efficacité et absence d'effets indésirables.

10 à 20 ml/kg/saignée (maximum 400-500 ml) tous les 15 jours
Volume et rythme à adapter à la tolérance clinique.

NFS à chaque saignée avec maintien d'un taux d'hémoglobine > 10 g/dl.

Possibilité d'avoir recours à un prestataire de santé pour réaliser les saignées à domicile, après avoir réalisé la première en milieu hospitalier.

Le nombre total de saignées déterminé par le suivi du bilan martial et de la surcharge en fer évaluée par l'IRM hépatique et cardiaque.

Annexe 12 : Spécialités pharmaceutiques utilisées hors de leurs indications ou conditions d'utilisation hors AMM - Actes, produits ou prestations non remboursés à 100% par l'assurance maladie

• Spécialités pharmaceutiques utilisées hors de leurs indications ou conditions d'utilisation hors AMM

Spécialités	ATU éventuelle Autorisation précoce (AAP) d'accès	Indications Se référer aux algorithmes thérapeutiques
ATGAM® (SAL de cheval)	AAP	AMA
CAMPATH® (Ac monoclonal anti-CD52)	ATU de cohorte	AMA
DANATROL®(Danazol)	-	AMA AMC
ASPAVELI® (pegcecatopan)	AAP	HPN
TRECONDI® (tréosulfan)	-	Conditionnement de greffe

• Actes, produits ou prestations non remboursés par l'assurance maladie (à 100%)

Maladie de Fanconi

Prise en charge dentaire :

Produit recommandé : Gouttière

Prise en charge des troubles spécifiques des apprentissages :

1. Psychomotricité pour les enfants d'âge préscolaire (< 6 ans)

- Mettre en place une stratégie de recherche de gauche à droite et de haut en bas (type lecture) à l'aide d'exercices de barrages (type « Attention mes yeux » chez Ortho édition)
- Renforcer les capacités visuo-constructives, à travers des jeux de reproduction de figures complexes (type « COMPOX » chez Ortho édition) et de manipulation d'objets de construction (jeux de cubes, Tangrams, puzzles, etc.) avec une stratégie de construction qui va du plus global vers le détail
- Consolider les capacités praxiques (à travers des jeux d'imitations gestuelles), la dextérité manuelle et la coordination visuo-motrice (exercices type jeux de labyrinthe, coloriages, mandalas, etc.)
- Développer les pré-requis scriptaux
- Travailler la régulation tonico-émotionnelle

2. Ergothérapie pour les enfants d'âge scolaire (> 6 ans)

- Evaluer la motricité fine et la graphomotricité
- Améliorer / adapter la tenue du crayon
- Améliorer la fluidité du geste graphomoteur
- Proposer, si nécessaire, des aides matérielles de type habitude à l'outil informatique en vue de l'intégrer en classe

Reconnaissance des troubles spécifiques des apprentissages auprès de l'équipe enseignante (1) ou auprès de la MDPH (2) :

(2) Pour de simples aménagements, un simple **Projet d'Accueil Personnalisé** peut suffire : le PAP est un dispositif simple pour organiser des aménagements de la scolarité des enfants souffrant de Troubles des Apprentissages : il s'agit de la circulaire n° 2003-135 du 8-9-2003 (encart du B.O. du 18-9-2003) sur l'accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période dans les établissements d'enseignements public et privé sous contrat des premier et second degrés.

Ce PAP est un contrat qui doit être signé par le médecin scolaire, le chef d'établissement et la famille (ainsi que par des membres de l'équipe éducative).

(2) Le **Projet Personnalisé de Scolarisation** est élaboré par l'équipe éducative, en collaboration avec les parents et doit être validé par la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH) qui siège à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Ce projet permet de rendre compte de la sévérité des répercussions du/des troubles des apprentissages identifiés, nécessitant la mise en place d'une aide humaine (AVS-i) ou matérielle (intégration de l'outil informatique en classe).

En sus des aménagements scolaires spécifiques et les préconisations d'aménagements scolaires, le dossier MDPH permet également de prévoir une éventuelle orientation scolaire, de conduire à une reconnaissance du taux d'invalidité, et à des compensations financières pour couvrir les frais liés au handicap, etc. Le médecin qui suit l'enfant remplit le certificat médical à cet effet, qui devra être joint au dossier MDPH complété par la famille.

3. Selon les troubles des apprentissages identifiés chez les enfants suivis pour une anémie de Fanconi, exemples de préconisations d'aménagements scolaires :

- Fatigabilité attentionnelle / Agitation psychomotrice

- Placer l'élève au premier rang, loin de toute distraction (porte, fenêtre) près de l'adulte, si possible seul ou à côté d'un camarade calme
- Mettre en place un tutorat. Un élève peut aider l'élève à répéter la consigne et revenir sur la tâche
- Fractionner les tâches longues en étapes courtes
- Prévoir des moments où l'élève peut se déplacer sans déranger (distribuer des cahiers, effacer le tableau...)
- Eviter les retraits de récréation car les enfants en ont besoin pour se dépenser
- Du fait de sa fatigabilité et de son inattention, l'élève commet plus d'erreurs d'étourderie. Il est donc important de lui apprendre à relire son travail systématiquement

- Trouble graphomoteur

- Mettre en place un tiers temps pour la réalisation des contrôles pour prendre en compte la lenteur et la fatigabilité de l'élève. Autrement dit, privilégier la qualité du travail à la quantité
- Au cours des évaluations, mettre en place, soit :
 - un tiers temps supplémentaire
 - un tiers des exercices en moins
 - multiplier la note par 1,33
- Encourager l'utilisation d'adaptateurs à crayon (appelé également : guides d'écriture) pour faciliter la prise de l'outil scripteur. Au quotidien, il est d'ailleurs conseillé d'utiliser des stylos qui prédéfinissent l'emplacement des doigts (ex : « Velocity » chez Bic ou « Griffix » chez Pelikan) ou des stylos d'architecte (chez Gibert ou Graphigro) qui glissent facilement et dont la pointe est très solide
- Eviter la copie et la production écrite en grande quantité
- Demander lorsque c'est possible une restitution orale des connaissances ou proposer la complétion de textes à trous et/ou à choix multiples
- Si l'objectif est de promouvoir la vitesse, accepter un produit moins précis. Permettre à l'élève de rendre un document dactylographié pour les devoirs maisons

Si besoin, utilisation de l'ordinateur :

- Permettre l'utilisation de l'outil informatique pendant les cours et la totalité des examens nationaux, une fois les séances préparatoires effectuées en ergothérapie. L'ordinateur pourra disposer des logiciels suivants :
 - Microsoft Office Word
 - Et si besoin, Dragon Naturally Speaking (reconnaissance vocale)
 - Utiliser une réglette scanner pour copier facilement un document (cours d'un camarade de classe, etc.)

Annexe 13 : Fiches pratiques pour prise en charge d'une aplasie médullaire

Fiches disponibles sur le site internet du centre de référence des aplasies médullaires
(espace professionnel)

Annexe 13a : interrogatoire et examen clinique devant une aplasie médullaire

Nom du médecin :

Date :

étiquette patient

INTERROGATOIRE	O/N	Commentaires
Antécédents personnels ou familiaux en faveur d'une AMC		
Syndrome hémorragique		
Cytopénies, leucémie, myélodysplasie		
Cancer à un âge précoce		
Peau et phanères, canitie précoce		
Infections opportunistes		
Poumon -fibrose		
Foie		
Décès précoces inexplicés		
Antécédents personnels en faveur d'une AMC		
Malformations congénitales : os, cœur, organes uro-génitaux... (Fanconi, ABD)		
RCIU (Fanconi, ABD, shwachman)		
Diarrhée chronique, douleurs abdominales (Shwachman)		
NFS anormales datant de plus de 6 mois		
Thrombose (Gata2)		
En faveur d'une forme acquise		
Episode récent d'ictère ou hépatite		
NFS < 6 mois normale		
Hémoglobinurie, douleurs abdominales, dysphagie, thrombose, troubles de l'érection (HPN)		
Médicaments (voir PNDStableau 1)		

EXAMEN CLINIQUE	O/N	Commentaires
Retard staturopondéral (Fanconi, ABD, Shwachman)		
Dysmorphie faciale (Fanconi, ABD)		
Malformations (Fanconi, ABD)		
Taches café au lait (Fanconi)		
Pigmentation, anomalies des ongles, canitie, leucoplasie buccale (téloméropathies)		
Hépatosplénomégalie (téloméropathie : hypertension portale)		
Atteinte respiratoire (téloméropathies, GATA2)		
Lymphoedème, verrues, condylomes (GATA2)		
Surdité (GATA2)		
Anomalies radius (TAR)		

Annexe 13b : Bilan d'une aplasie médullaire au diagnostic

Examens complémentaires recommandés au diagnostic d'aplasie médullaire

Pour tous les patients :

- NFS + frottis sanguin + réticulocytes
- Myélogramme + caryotype médullaire + FISH cen(7)
- Biopsie ostéo-médullaire
- Typage HLA en urgence du patient si âge < 60 ans (et fratrie si âge du receveur < 40 ans)
- Phénotype lymphocytaire T B NK (en immunologie)
- Electrophorèse des protides chez l'adulte et dosage pondéral IgG, IgA, IgM
- Recherche d'un clone HPN
- Electrophorèse de l'hémoglobine (ou dosage HbF) avant transfusion si possible
- Alpha foeto-protéine
- Anticorps anti-nucléaire, Anti-DNA
- Echographie abdominale (rénale ++)
- Echographie cardiaque
- Ionogramme sanguin, urée, créatininémie

étiquette patient

- Calcémie, phosphorémie, magnésémie
- Bilan hépatique complet
- Hémostase complète
- Radio du thorax F+P
- Sérologies HIV 1+2, hépatites B et C, HTLV1, EBV, CMV.

En fonction du contexte (voir algorithme) :

- Caryotype constitutionnel sanguin avec recherche de cassures chromosomiques spontanées et après MMC
- Test FANCD2 & NGS sang et fibroblastes (biopsie cutanée)
- Etude longueur des télomères chez les patients de moins de 60 ans (Dr E. Lainey, Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Robert Debré, Paris) sur RDV, le lundi et le mardi
- Recherche systématiquement associée de mutations des téloméropathies (Pr C. Kannengiesser, Génétique moléculaire à l'Hôpital Bichat)
- Mesure de l'activité de l'adénosine désaminase érythrocytaire (eADA) (Dr S. Sanquer, laboratoire de Biochimie, Hôpital Necker, Paris)
- Recherche des mutations de l'Anémie de Blackfan-Diamond (Pr L. Da Costa, Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Robert Debré, Paris)
- Radiographie osseuse des avant bras et des mains
- Scanner thoracique avec recherche de thymome chez l'adulte

Annexe 14. Références bibliographiques

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

Ahmed IA, Farooqi MS, Vander Lugt MT, Boklan J, Rose M, Friehling ED, Triplett B, Lieuw K, et al. Outcomes of HSCT in patients with germline SMAD9/SAMD9L mutations, *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Nov;25(11):2186-2196. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.007. Epub 2019 Jul 12.

Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA, DeZern AE, Stanley SE, Takemoto CM, Danilova L, Applegate CD, Bolton SG, Mohr DW, Brodsky RA, Casella JF, Greider CW, Jackson JB, Armanios M. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Mar 6;115(10):E2358-E2365. doi: 10.1073/pnas.1720427115. Epub 2018 Feb 20. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Apr 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29686093>

Alter BP, Giri N, Savage SA, Peters JA, Loud JT, Leathwood L et al, Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol* . 2010 Jul;150(2):179-88. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08212.x. Epub 2010 Apr 30.

Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018 Jan;103(1):30-39. doi: 10.3324/haematol.2017.178111. Epub 2017 Oct 19.

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 Sworking 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. A etiology 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.

Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, Tichelli A, Locasciulli A, Fuehrer M, Risitano AM, Dufour C, Passweg JR, Oneto R, Aljurf M, Flynn C, Mialou V, Hamladji RM, Marsh JC; Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (WPSAA-EBMT). Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica*. 2012 Aug;97(8):1142-8. Epub 2012 Feb 7.

Bhala S and Savage S.A. CNS manifestations in patients with telomere biology disorders. *Neurol Gen et*. 2019; Oct 29; 5(6):370.

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.

Barone A. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells Mol Dis*. 2015 Jun;55(1):40-7. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.03.007. Epub 2015 Mar 31.

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.

Bogliolo M, Surrallés J. Fanconi anemia: a model disease for studies on human genetics and advanced therapeutics. *Curr Opin Genet Dev* 2015 Aug;33:32-40 : 10.1016/j.gde.2015.07.002. Epub 2015 Aug 6.

Fanette Bernard, Chakradhara Rao S Uppugunduri, Stefan Meyer, Michelle Cummins, Katharine Patrick, Beki James, Roderick Skinner, Sanjay Tewari, Ben Carpenter, Robert Wynn, Paul Veys, Persis Amrolia, the UK Paediatric BMT group. Excellent overall and chronic graft-versus-host-disease-free event-free survival in Fanconi anaemia patients undergoing matched related- and unrelated-donor bone marrow transplantation using alemtuzumab–Flu–Cy: the UK experience. *British Journal of Haematology*, 2021, 193, 804–813

Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V, Socié G, Locatelli F, Chan K et al.; Eurocord and SAA-WP from EBMT. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica*. 2011 Jan;96(1):134-41. doi: 10.3324/haematol.2010.027839. Epub 2010 Nov 11.

Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, Peffault de Latour R, Quentin S, A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018 Feb 15;131(7):717-

Bogliolo M, Bluteau D, Lespinasse J, Pujol R, Vasquez N, d'Enghien CD, Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia. *Genet Med*. 2018 Apr;20(4):458-463. doi: 10.1038/gim.2017.124. Epub 2017 Aug 24.

Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, Loth G, Bitencourt M, Koliski A, Kuwahara C and al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Feb;23(2):310-317. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.11.006. Epub 2016 Nov 7.

Borie R, Tabèze L, Thabut G, Nunes Hilario, Cottin V, Marchand-Adam S, Prevot G, et al. 2016. "Prevalence and Characteristics of TERT and TERC Mutations in Suspected Genetic Pulmonary Fibrosis." *The European Respiratory Journal* 48 (6): 1721–31. doi:10.1183/13993003.02115-2015.

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.

Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*. 1994 Sep 1;84(5):1650-5.

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.

Chen DH, Below JE, Shimamura A, Keel SB, Matsushita M, Wolff J et al. Ataxia-Pancytopenia Syndrome Is Caused by Missense Mutations in SAMD9L. *Am J Hum Genet*. 2016 Jun 2;98(6):1146-1158. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.04.009.

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, Eifenbein 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.

Choesmel V, Bacqueville D, Rouquette J, Noaillac-Depeyre J, Fribourg S and al. Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2007 Feb 1;109(3):1275-83. doi: 10.1182/blood-2006-07-038372. Epub 2006 Oct 19.

Collopy LC, Walne AJ, Cardoso S, de la Fuente J, Mohamed M, Toriello H, Tamary H, Ling AJ, Lloyd T, Kassam R, Tummala H, Vulliamy TJ, Dokal I. Triallelic and epigenetic-like inheritance in human disorders of telomerase. *Blood*. 2015 Jul 9;126(2):176-84. doi: 10.1182/blood-2015-03-633388. Epub 2015 May 29.

Contejean A, Resche-Rigon M, Tamburini J, Alcantara M, Jardin F, et al. Aplastic anemia in the elderly: a nationwide survey on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. 2019 Feb;104(2):256-262. doi: 10.3324/haematol.2018.198440. Epub 2018 Sep 27.

Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1262-1273. doi: 10.1182/blood.2019000947.

Da Costa L, O'Donohue MF, van Dooijeweert B, Albrecht K, Unal S et al. Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience. *Eur J Med Genet*. 2018 Nov;61(11):664-673. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.017. Epub 2017 Oct 26.

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.

Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Ifversen M, Jahnukainen K, Macklon KT, Ahler A et al. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29-30 September 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jul;52(7):1029-1035).

de Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N, Labussière H, Rio B, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica*. 2011 Sep;96(9):1276-83.

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.

de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3099-106.

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.

Delaney N. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol*. 2019 Jan;6(1):e48-e57. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30175-3. Epub 2018 Dec 4.

Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, Parikh AR, Broder K, Calvo KR, Wu CO, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1818-25. doi: 10.1182/blood-2013-10-534743. Epub 2013 Dec 17.

DeZern AE, Zahurak M, Symons H, Cooke K, Jones RJ, Brodsky RA. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017,Mar;23(3):498-504. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.12.628. Epub 2016 Dec 21

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.

Dufort G, Pisano S, Inconato A, Castiglioni M, Carracedo M, Pagés C et al. Feasibility and outcome of haploidentical SCT in pediatric high-risk hematologic malignancies and Fanconi anemia in Uruguay. *Bone Marrow Transplant*. 2012 May;47(5):663-8. doi: 10.1038/bmt.2011.148. Epub 2011 Jul 18.

Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015 Nov;171(4):585-94

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.

Guidelines for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Childhood MDS and JMML for Patients enrolled in EWOG-MDS Studies. (https://ewog-mds-saa.org/fileadmin/mediapool/10_andere/ewog.mds/pdf/protocoldocs/other/ConsensusGuidelinesHSCTinMDSandJMML_v1.34.pdf)

Fan X, Desmond R, Winkler T, Young DJ, Dumitriu B, Townsley DM, Gutierrez-Rodrigues F, Lotter J, Valdez J, Sellers SE, Barranta ME, Shalhoub RN, Wu CO, Albitar M, Calvo KR, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag for patients with moderate aplastic anemia or uni-lineage cytopenias. *Blood Adv*. 2020 Apr 28;4(8):1700-1710. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001657.

Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, Knol C, van Biezen A, Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 2018 Oct;183(1):110-118

Formankova R, Kanderova V, Rackova M, Svaton M, Brdicka T, Riha P et al. Novel SAMD9 Mutation in a Patient With Immunodeficiency, Neutropenia, Impaired Anti-CMV Response, and Severe Gastrointestinal Involvement. *Front Immunol*. 2019 Sep 18;10:2194. doi: 10.3389/fimmu.2019.02194. eCollection 2019.

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.

Furquim CP, Pivovar A, Amenábar JM, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 May;125:35-40. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.013. Epub 2018 Mar 6

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.

Giri N, Alter BP, Savage SA, Stratton P. Gynaecological and reproductive health of women with telomere biology disorders. *Br J Haematol*. 2021 Jun;193(6):1238-1246. doi: 10.1111/bjh.17545. Epub 2021 May 21.

Gluckman E, Socié G, Devergie A, Bourdeau-Esperou 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.

Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J et al. Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Sep;13(9):1073-82. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.05.015. Epub 2007 Jul 20.

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.

Groarke Emma M, Bhavisha A. Patel, Fernanda Gutierrez-Rodrigues, Olga Rios, Jennifer Lotter, Daniela Baldoni, et al. Eltrombopag added to immunosuppression for children with treatment-naïve severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 2021,192,605–614doi.org/10.1111/bjh.17232

Guidelines for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Childhood MDS and JMML for Patients enrolled in EWOG-MDS Studies.(https://ewog-mds-saa.org/fileadmin/mediapool/10_andere/ewog.mds/pdf/protocoldocs/other/ConsensusGuidelinesHSCTinMDSandJMML_v1.34.pdf)

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 glycoprotein A loci in patients with aplastic anaemia, myelodysplastic syndrome and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1997;98(2):384-91.

Haute Autorité de Santé - Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. Recommandations. Novembre 2014.

Haute Autorité de Santé - Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Transfusion de plaquettes : produits, indications. Recommandations. Octobre 2015.

Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006 Sep 21;355(12):1233-43.

Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073. PMID: 33730455

Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):62-73.

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.

Hoffman TW, van Moorsel CHM, Borie R, Crestani B. Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 May;24(3):269-280.

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.

Howell JC, Joshi SA, Hornung L, Khoury J, Harris RE, Rose SR. Growth hormone improves short stature in children with Diamond-Blackfan anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar;62(3):402-8. doi: 10.1002/pbc.25341. Epub 2014 Dec 9.

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. Glycosylphosphatidyl-inositol (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, Jurgelon 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. 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 RJ1, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011 Jun 23;117(25):6786-92. doi: 10.1182/blood-2011-02-333997. Epub 2011 Apr 1

Kelly JP, Jurgelson 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.

Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11):1032-9.

Killick SB, Marsh JC. Aplastic anaemia: management. *Blood Rev* 2000;14(3):157-71.

Khincha PP, Bertuch AA, Gadalla SM, Giri N, Alter BP, Savage SA. Similar telomere attrition rates in androgen-treated and untreated patients with dyskeratosis congenita. *Blood Adv*. 2018 Jun 12;2(11):1243-1249.

Khincha PP, Wentzensen IM, Giri N, Alter BP, Savage SA. Response to androgen therapy in patients with dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 2014 May;165(3):349-57.

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.

Konopacki J, Porcher R, Robin M, Bieri S, Cayuela JM, Larghero et al. Long-term follow up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. *Haematologica*. 2012. May;97(5):710-6. doi: 10.3324/haematol.2011.050096. Epub 2011 Dec 16.

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.

Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):540-549. doi: 10.1182/blood-2018-09-876805. Epub 2018 Dec 3

Lanneaux J, Poidvin A, Soole F, Leclerc G, Grimaud M, Dalle JH. Fanconi anemia in 2012: diagnosis, pediatric follow-up and treatment]. *Arch Pediatr*. 2012 Oct;19(10):1100-9. doi: 10.1016/j.arcped.2012.07.023. Epub 2012 Sep 7.

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.

Lecornec N, Castex MP, Réguerre Y, Moreau P, Marie I, Garçon L, Da Costa L, Leblanc T. Agranulocytosis in patients with Diamond-Blackfan anaemia (DBA) treated with deferiprone for post-transfusion iron overload: A retrospective study of the French DBA cohort. *Br J Haematol*. 2022 Oct;199(2):285-288.

Léger-Silvestre I, Caffrey JM, Dawaliby R, Alvarez-Arias DA, Gas N, Bertolone SJ et al. Specific Role for Yeast Homologs of the Diamond Blackfan Anemia-associated Rps19 Protein in Ribosome Synthesis. *J Biol Chem*. 2005 Nov 18;280(46):38177-85.

Faivre L, Meerpohl J, Da Costa L, Marie I, Nouvel C, Gnekow A, Bender-Götze C, Bauters F, Coiffier B, Peaud PY, Rispal P, Berrebi A, Berger C, Flesch M, Sagot P, Varet B, Niemeyer C, Tchernia G, Leblanc T. High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):530-3. Epub 2006 Mar 15.

Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, Pessoa V, Gualandro S, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):530-539. doi: 10.1182/blood-2018-09-876136. Epub 2018 Dec 3.

Lengline E, Drenou B, Peterlin P, Tournilhac O, Abraham J, Berceanu A, Dupriez B, Guillermin G, Raffoux E, de Fontbrune FS, Ades L, Balsat M, Chaoui D, Coppo P, Corm S, Leblanc T, Maillard N, Terriou L, Socié G, de Latour RP. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2018 Feb;103(2):212-220. doi: 10.3324/haematol.2017.176339. Epub 2017 Nov 23.

Lipton JM, Molmenti CLS, Desai P, Lipton A, Ellis SR, Vlachos A. Early Onset Colorectal Cancer: An Emerging Cancer Risk in Patients with Diamond Blackfan Anemia. *Genes (Basel)*. 2021 Dec 26;13(1):56. doi: 10.3390/genes13010056.

Lipton JM, Molmenti CLS, Hussain M, Desai P, Florento M, Atsidaftos E, Vlachos A. Colorectal cancer screening and surveillance strategy for patients with Diamond Blackfan anemia: Preliminary recommendations from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Aug;68(8):e28984. doi: 10.1002/pbc.28984. Epub 2021 Jun 5.

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.

Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(4):366-70.

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 non severe 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.

Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, Keidan J, Laurie A, Martin A, Mercieca J, Killick SB, Stewart R, Yin JA; British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009 Oct;147(1):43-70. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x. Epub 2009 Aug 10.

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, Galambrun 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 Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:434a-5a.

Mehta PA, Davies SM, Leemhuis T, Myers K, Kernan NA, Prockop SE et al. Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional

study. *Blood*. 2017 Apr 20;129(16):2308-2315. doi: 10.1182/blood-2016-09-743112. Epub 2017 Feb 8.

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.

Mugishima H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Tsukimoto I; Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant*. 2007 Sep;11(6):601-7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00616.x.

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, Matsuda 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.

Nalepa G, Clapp DW. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer*. 2018 Mar;18(3):168-185. doi: 10.1038/nrc.2017.116. Epub 2018 Jan 29. Review.

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

Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, Toyoshima K et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet*. 2016 Jul;48(7):792-7. doi: 10.1038/ng.3569. Epub 2016 May 16.

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.

Marie-Françoise O'Donohue, Lydie Da Costa, Marco Lezzerini, Sule Unal, Clément Joret et al. HEATR3 variants impair nuclear import of uL18 (RPL5) and drive Diamond-Blackfan anemia. *Blood* (2022) 139 (21): 3111–3126.

Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, Parikh AR, Soto S, Biancotto A, Feng X, Lozier J, Wu CO, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1200931. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):284.

Oostra AB, Nieuwint AW, Joenje H, de Winter JP. Diagnosis of fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. *Anemia*. 2012;2012:238731. doi: 10.1155/2012/238731. Epub 2012 May 24.

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.

Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, Terwel SR, Cook R, Griffin Met al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med* . 2022 Jan 6;386(1):11-23. doi: 10.1056/NEJMoa2109965.

Peffault de Latour R, Tabrizi R, Marçais A, Leblanc T, Lamy T, Mohty M, Tavitian S, Jubert C, Pasquet M, Galambrun C, Nguyen S, Cahn JY, Braun T, Deconinck E, Bay JO, Sicre de Fontbrune F, Barraco F, Socié G. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Am J Hematol*. 2018 May;93(5):635-642. doi: 10.1002/ajh.25050. Epub 2018 Feb 14.

Peffault de Latour R, Chevret S, Jubert C, Sirvent A, Galambrun C, Ruggeri A, Gandemer V, Cornillon J, Rialland F, Dalle JH, Forcade E, Bruno B, Paillard C, Rorlich PS, Salmon A, Fürst S, Sicre de Fontbrune F, Rubio MT, Bay JO, Mohty M, Larghero J, Gluckman E, Socié G; Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study. *Blood*. 2018 Aug 16;132(7):750-754. doi: 10.1182/blood-2018-01-829630. Epub 2018 May 14.

Peffault de Latour R. Transplantation for bone marrow failure: current issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):90-98.

Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012 Nov;97(11):1666-73.

Peffault de Latour R, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):2971-9. doi: 10.1182/blood-2016-01-583625. Epub 2016 Mar 28.

Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, Willemze R, Barrenetxea C, Mialou V, Soulier J, Ayas M, Oneto R, Bacigalupo A, Marsh JC, Peters C, Socié G, Dufour C. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood*. 2013 Dec 19;122(26):4279-86.

Pinto FO, Leblanc T, Chamoussat D, Le Roux G, Brethon B, Cassinat B, Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. *Haematologica* . 2009 Apr;94(4):487-95. doi: 10.3324/haematol.13592. Epub 2009 Mar 10.

Poirot C, Yakouben K, Martelli H, Sitbon L, Prades M, Fertility preservation for children and adolescents before gonadotoxic treatment. *Rev Prat* ; 2014, 64 :169-73.

Quentin S, Cucchini W, Ceccaldi R, Nibourel O, Pondarre C, Pagès MP. Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood* . 2011 Apr 14;117(15):e161-70. doi: 10.1182/blood-2010-09-308726. Epub 2011 Feb 16.

Radulovic I, Schündeln MM, Müller L, Ptok J, Honisch E, Niederacher D, Wiek C, Scheckenbach K, Leblanc T, Larcher L, Soulier J et al. A novel cancer risk prediction score for the natural course of FA patients with biallelic BRCA2/FANCD1 mutations. *Hum Mol Genet* . 2023 Jan 31;ddad017. doi: 10.1093/hmg/ddad017. Online ahead of print

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.

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.

Revy P, Kannengiesser C, Bertuch AA. Genetics of human telomere biology disorders. *Nat Rev Genet*. 2022 Sep 23. doi: 10.1038/s41576-022-00527-z. Epub ahead of print.

Río P, Navarro S, Wang W, Sánchez-Domínguez R, Pujol RM, Segovia JC et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. *Nat Med*. 2019 Sep;25(9):1396-1401. doi: 10.1038/s41591-019-0550-z. Epub 2019 Sep 9.

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.

Rosenberg PS, Socié G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*. 2005 Jan 1;105(1):67-73. Epub 2004 Aug 26.

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.

Rovo A, Tichelli A, Dufour C. Diagnosis of acquired aplastic anemia. *BMT* 2013 48,162–167.

Sahoo S.S. et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nature Medicine* (2021)Savage S.A. Beginning at the ends: telomeres and human disease. Version 1. F1000Res. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-524.

Schratz KE, Haley L, Danoff SK, Blackford AL, DeZern AE, Gocke CD et al. Cancer spectrum and outcomes in the Mendelian short telomere syndromes. *Blood*. 2020 May 28;135(22):1946-1956. doi: 10.1182/blood.2019003264. PMID: 32076714

Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):430-8. doi: 10.1056/NEJMoa1103975

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.

Sebert M, Gachet S, Leblanc T, Rousseau A, Bluteau O, Kim R, Ben Abdelali R, Sicre de Fontbrune F, Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia. *Cell Stem Cell*. 2023 Feb 2;30(2):153-170.e9. doi:10.1016/j.stem.2023.01.006.

Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*. 2010 May;24(3):101-22. doi: 10.1016/j.blre.2010.03.002. Epub 2010 Apr 24.

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.

Soulier J, Leblanc T, Larghero J, Dastot H, Shimamura A, Guardiola P, Esperou H et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* . 2005 Feb 1;105(3):1329-36. doi: 10.1182/blood-2004-05-1852. Epub 2004 Sep 21.

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.

Strahm B, Loewecke F, Niemeyer CM, Albert M, Ansari M, Bader P et al. Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond-Blackfan anemia. *Blood Adv.* 2020 Apr 28;4(8):1760-1769. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001210.

Strocchio L, Pagliara D, Algeri M, Li Pira G, Rossi F, Bertaina V and al. HLA-haploidentical TCR $\alpha\beta$ +/CD19+-depleted stem cell transplantation in children and young adults with Fanconi anemia. *Blood Adv.* 2021 Mar 9;5(5):1333-1339. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003707.

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.

Tönnies H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* . 2003 May 15;101(10):3872-4. doi: 10.1182/blood-2002-10-3243. Epub 2003 Jan 2.

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 aemia. *Exp Hematol* 1995;23 (14):1484-91.

Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med*. 2016 May 19;374(20):1922-31.

Townsley, Danielle M., Bogdan Dumitriu, and Neal S. Young. 2016. "Danazol Treatment for Telomere Diseases." *The New England Journal of Medicine* 375 (11): 1095–96. doi:10.1056/NEJMc1607752.

Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376 (16):1540-1550.

Ulirsch JC, Verboon JM, Kazerounian S, Guo MH, Yuan D, et al. The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia. *Am J Hum Genet*. 2018 Dec 6;103(6):930-947. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.10.027. Epub 2018 Nov 29.

Uwai M, Kanai N, Hatake K, Saito K, Miura Y. Effects of haemopoietic growth factors for aplastic anaemia. *Lancet* 1994;344 (8924):756-7.

Van Zeeburg HJ, Snijders PJ, Wu T, Gluckman E, Soulier J, Surralles J, Castella M, van der Wal JE, Wennerberg J, Califano J, Velleuer E, Dietrich R, Ebell W, Bloemena E, Joenje H, Leemans CR, Brakenhoff RH. Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Nov 19;100(22):1649-53. doi: 10.1093/jnci/djn366. Epub 2008 Nov 11.

Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood*. 2012 Apr 19;119(16):3815-9. doi: 10.1182/blood-2011-08-375972. Epub 2012 Feb 23

Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Kang J, Onel K, Sharaf RN, Alter BP, Lipton JM. Increased risk of colon cancer and osteogenic sarcoma in Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2018 Nov 15;132(20):2205-2208. doi: 10.1182/blood-2018-05-848937. Epub 2018 Sep 28.

Vlachos A, Atsidaftos E, Lababidi ML, Muir E, Rogers ZR, Alhushki W et al. L-leucine improves anemia and growth in patients with transfusion-dependent Diamond-Blackfan anemia: Results from a multicenter pilot phase I/II study from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Dec;67(12):e28748. doi: 10.1002/pbc.28748. Epub 2020 Oct 6.

Waisfisz Q, Morgan NV, Savino M, de Winter JP, van Berkel CG, Hoatlin ME, Spontaneous functional correction of homozygous fanconi anaemia alleles reveals novel mechanistic basis for reverse mosaicism. *Nat Genet*. 1999 Aug;22(4):379-83. doi: 10.1038/11956.

Willig TN, Niemeyer CM, Leblanc T, Tiemann C, Robert A, Budde J, Lambilliotte A, Kohne E, Souillet G, Eber S, Stephan JL, Girot R, Bordigoni P, Cornu G, Blanche S, Guillard JM, Mohandas N, Tchernia G. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI). *Pediatr Res*. 1999 Nov;46(5):553-61.

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.