



HAL
open science

Greffe de donneurs phéno-identiques en traitement de première intention de l'aplasie médullaire idiopathique : une étude à partir du registre du SAAWP de l'EBMT

Audrey Françoise Petit

► To cite this version:

Audrey Françoise Petit. Greffe de donneurs phéno-identiques en traitement de première intention de l'aplasie médullaire idiopathique : une étude à partir du registre du SAAWP de l'EBMT. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03087066

HAL Id: dumas-03087066

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03087066>

Submitted on 23 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

**GREFFE DE DONNEURS PHENO-IDENTIQUES EN TRAITEMENT DE PREMIERE
INTENTION DE L'APLASIE MEDULLAIRE IDIOPATHIQUE :
UNE ETUDE A PARTIR DU REGISTRE DU SAAWP DE L'EBMT**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Audrey Françoise PETIT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 23 Octobre 2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mr le Professeur Plantaz

Membres :

Mme la Docteure Adjaoud (Directrice de thèse)

Mr le Professeur Peffault de Latour (Directeur de thèse)

Mme la Professeure Park

Mme la Docteure Pagnier

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation
aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à
leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|---------------|-------------------------------|---|
| PU-PH | ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| PU-PH | APTEL Florent | Ophthalmologie |
| PU-PH | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | Chirurgie viscérale et digestive |
| PU-PH | BAILLET Athan | Rhumatologie |
| PU-PH | BARONE-ROCHETTE Gilles | Cardiologie |
| PU-PH | BAYAT Sam | Physiologie |
| MCF Ass.MG | BENDAMENE Farouk | Médecine Générale |
| PU-PH | BENHAMOU Pierre-Yves | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BERGER François | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie | Biologie cellulaire |
| PU-PH | BLAISE Sophie | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire |
| PR Ass. Méd. | BOILLOT Bernard | |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière |
| PU-PH | BONAZ Bruno | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| PU-PH | BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| PU-PH | BOREL Anne-Laure | Nutrition |
| PU-PH | BOSSON Jean-Luc | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| PR Ass.MG | BOUCHAUD Jacques | Médecine Générale |
| PU-PH | BOUGEROL Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | BOUILLET Laurence | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| MCU-PH | BOUSSAT Bastien | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | BOUZAT Pierre | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| PU-PH émérite | BRAMBILLA Christian | Pneumologie |
| PU-PH émérite | BRAMBILLA Elisabeth | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | BRICAULT Ivan | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | BRICHON Pierre-Yves | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël | Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie |
| PU-PH émérite | CAHN Jean-Yves | Hématologie |
| PU-PH émérite | CARPENTIER Patrick | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire |
| PR Ass.MG | CARRILLO Yannick | Médecine Générale |
| PU-PH | CESBRON Jean-Yves | Immunologie |
| PU-PH | CHABARDES Stephan | Neurochirurgie |
| PU-PH | CHABRE Olivier | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | CHAFFANJON Philippe | Anatomie |
| MCF Ass.MG | CHAMBOREDON Benoît | Médecine Générale |
| PU-PH | CHARLES Julie | Dermato-vénérologie |
| MCF Ass.MG | CHAUVET Marion | Médecine Générale |
| PU-PH | CHAVANON Olivier | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|---------------|-------------------------|--|
| PU-PH | CHIQUET Christophe | Ophthalmologie |
| PU-PH | CHIRICA Mircea | Chirurgie viscérale et digestive |
| PU-PH | CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | CLAVARINO Giovanna | Immunologie |
| PU-PH | COHEN Olivier | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| PU-PH | COURVOISIER Aurélien | Chirurgie infantile |
| PU-PH | COUTTON Charles | Génétique |
| PU-PH | COUTURIER Pascal | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| PU-PH | CRACOWSKI Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| PU-PH | DEBATY Guillaume | Médecine d'Urgence |
| PU-PH | DEBILLON Thierry | Pédiatrie |
| PU-PH | DECAENS Thomas | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| PR Ass. Méd. | DEFAYE Pascal | Cardiologie |
| PU-PH | DEGANO Bruno | Pneumologie ; addictologie |
| PU-PH | DEMATTEIS Maurice | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| PU-PH émérite | DEMONGEOT Jacques | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | DERANSART Colin | Physiologie |
| PU-PH | DESCOTES Jean-Luc | Urologie |
| PU-PH | DETANTE Olivier | Neurologie |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus | Génétique |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane | Physiologie |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie |
| PU-PH | EPAULARD Olivier | Maladies infectieuses ; Maladies tropicales |
| PU-PH | ESTEVE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | FAUCHERON Jean-Luc | Chirurgie viscérale et digestive |
| MCU-PH | FAURE Julien | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | FERRETTI Gilbert | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | FEUERSTEIN Claude | Physiologie |
| PU-PH | FONTAINE Éric | Nutrition |
| PU-PH | FRANCOIS Patrice | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-MG | GABOREAU Yoann | Médecine Générale |
| PU-PH | GARBAN Frédéric | Hématologie ; Transfusion |
| PU-PH | GAUDIN Philippe | Rhumatologie |
| PU-PH | GAVAZZI Gaétan | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| PU-PH | GAY Emmanuel | Neurochirurgie |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | GIOT Jean-Philippe | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie |
| MCU-PH | GRAND Sylvie | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH émérite | GRIFFET Jacques | Chirurgie infantile |
| MCU-PH | GUZUN Rita | Nutrition |
| PU-PH | HAINAUT Pierre | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH émérite | HALIMI Serge | Nutrition |
| PU-PH | HENNEBICQ Sylviane | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| PU-PH | HOFFMANN Pascale | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| PU-PH émérite | HOMMEL Marc | Neurologie |
| PU-MG | IMBERT Patrick | Médecine Générale |

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|---------------|--------------------------------------|---|
| PU-PH émérite | JOUK Pierre-Simon | Génétique |
| PU-PH | KAHANE Philippe | Physiologie |
| MCU-PH | KASTLER Adrian | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | LABARERE José | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-PH | LABLANCHE Sandrine | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| MCU-PH | LANDELLE Caroline | Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière |
| PU-PH | LANTUEJOUL Sylvie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PR Ass. Méd. | LARAMAS Mathieu | Cancérologie ; radiothérapie |
| MCU-PH | LARDY Bernard | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU - PH | LE GOUELLEC LE PISSART Audrey | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénérologie |
| MCF Ass.MG | LEDOUX Jean-Nicolas | Médecine Générale |
| PU-PH émérite | LETOUBLON Christian | Chirurgie viscérale et digestive |
| PU-PH | LEVY Patrick | Physiologie |
| PU-PH | LONG Jean-Alexandre | Urologie |
| MCU-PH | LUPO Julien | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière |
| PU-PH | MAIGNAN Maxime | Médecine d'urgence |
| PU-PH | MAITRE Anne | Médecine et santé au travail |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine | Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière |
| MCU-PH | MARLU Raphaël | Hématologie ; Transfusion |
| PR Ass. Méd. | MATHIEU Nicolas | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| MCU-PH | MAUBON Danièle | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | MAURIN Max | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière |
| MCU-PH | MC LEER Anne | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| MCU-PH | MONDET Julie | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| PU-PH | MORAND Patrice | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière |
| PU-PH | MOREAU-GAUDRY Alexandre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | MORO Elena | Neurologie |
| PU-PH | MORO-SIBILOT Denis | Pneumologie ; addictologie |
| MCU-PH | MORTAMET Guillaume | Pédiatrie |
| PU-PH | MOUSSEAU Mireille | Cancérologie ; radiothérapie |
| PU-PH émérite | MOUTET François | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie |
| MCF Ass.MG | ODDOU Christel | Médecine Générale |
| PR Ass. Méd. | ORMEZANO Olivier | Cardiologie |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | PAILHE Régis | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | PALOMBI Olivier | Anatomie |
| PU-PH | PARK Sophie | Hématologie ; Transfusion |
| PU-PH | PASSAGGIA Jean-Guy | Anatomie |
| PR Ass.MG | PAUMIER-DESBRIERES Françoise | Médecine Générale |
| PU-PH | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| MCU-PH | PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| PU-PH | PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PU-PH | PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|----------------|------------------------------|--|
| PU-PH | PERNOD Gilles | Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire |
| PU-PH | PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PU-PH | PISON Christophe | Pneumologie ; Addictologie |
| PU-PH | PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| PU-PH | POIGNARD Pascal | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière |
| PU-PH | POLACK Benoît | Hématologie ; Transfusion |
| PU-PH | POLOSAN Mircea | Psychiatrie d'adultes ; Addictologie |
| PU-PH | RAMBEAUD Jean-Jacques | Urologie |
| PU-PH | RAY Pierre | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| PR Ass. Méd. | RECHE Fabian | Chirurgie viscérale et digestive |
| MCU-PH | RENDU John | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH émérite | RIALLE Vincent | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | RIETHMULLER Didier | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| PU-PH | RIGHINI Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH émérite | ROMANET Jean Paul | Ophthalmologie |
| PU-PH | ROSTAING Lionel | Néphrologie |
| PU-PH | ROUSTIT Matthieu | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie et biologie moléculaire |
| PR Ass.MG | ROYER DE VERICOURT Guillaume | Médecine Générale |
| PU-PH émérite | SARAGAGLIA Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| MCU-PH | SATRE Véronique | Génétique |
| PU-PH | SAUDOU Frédéric | Biologie cellulaire |
| PU-PH | SCHMERBER Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | SCHWEBEL Carole | Médecine intensive-réanimation |
| PU-PH | SCOLAN Virginie | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH émérite | STAHL Jean-Paul | Maladies infectieuses ; Maladies tropicales |
| PU-PH | STANKE Françoise | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| MCU-PH | STASIA Marie-José | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | STURM Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PU-PH | TAMISIER Renaud | Physiologie |
| PU-PH | TERZI Nicolas | Médecine intensive-réanimation |
| PU-PH | THEVENON Julien | Génétique |
| MCU-PH | TOFFART Anne-Claire | Pneumologie ; Addictologie |
| PU-PH | TONETTI Jérôme | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | TOUSSAINT Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | VALMARY-DEGANO Séverine | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PU-PH | VANZETTO Gérard | Cardiologie |
| PU-PH | VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | WEIL Georges | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | ZAQUI Philippe | Néphrologie |
| PU-PH émérite | ZARSKI Jean-Pierre | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Remerciements

Merci au Pr Plantaz d'avoir présidé ce jury. Merci pour son accompagnement tout au long de cet internat.

Merci au Pr Peffault de Latour pour l'honneur qu'il m'a fait de me proposer ce travail, pour sa patience et sa bienveillance pendant la rédaction de ce travail qui n'a pas fini sa course.

Merci au Dr Adjaoud pour ses encouragements et ses conseils pendant ses derniers mois d'écriture.

Merci au Dr Pagnier pour sa bienveillance toutes ses années et ses conseils d'une grande sagesse.

Merci au Pr Park d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

*Merci à ma famille, Papa, Maman, votre courage dans les épreuves, votre Foi et vos joies simples au quotidien m'ont porté toutes ces années. Votre amour pour nous, vos filles, est inaliénable et on le sait. A Esther, Carole, Tonio, Clément et Chloé, MERCI !
Merci à ma Tata Nathalie pour sa douce folie. En attendant les nouvelles additions à notre noyau dur...*

A Yann, je t'aime.

*A mes amis, d'avant, de maintenant et de bientôt. Merci pour vos épaules, vos coups de pouce, vos yeux aveugles à mes défauts, vos rires et vos larmes. Merci d'être là.
A Sophie et à Lucile qui m'ont soutenu de si près pendant ces années.*

Merci aux nombreux médecins qui m'ont tant appris, merci pour vos enseignements et votre amour du métier. Merci à mes co-internes qui m'ont permis de rire, de pleurer, de respirer tout au long de cet internat.

Merci aux soignants qui m'ont aussi appris mon vrai métier, qui m'ont sorti de bien des mauvaises passes, qui sont un exemple au quotidien de dévouement et de patience aux côtés des patients.

Merci à tous mes patients, à leurs parents pour ce qu'ils m'ont appris, ce qu'ils m'ont donné. Ils sont le soleil dans mon cœur au quotidien, dans leur bataille, dans leur victoire et aussi dans leur départ.

A ma Grand-mère, Mamina.

Table des matières

| | |
|------------------------------|-------------|
| Liste des abréviations..... | p.8 |
| Abstracts..... | p.9 |
| I . Prérequis..... | p.11 |
| II . Article..... | p.17 |
| Introduction..... | p.18 |
| Méthodes..... | p.18 |
| Résultats et discussion..... | p.19 |
| Conclusion..... | p.21 |
| III. Conclusion..... | p.25 |
| Bibliographie..... | p.26 |
| Serment d’Hippocrate..... | p.28 |

Liste des abréviations

AA : aplasie médullaire idiopathique, Aplastic Anemia
ATG : anti-thymocytes globuline; rATG : rabbit ATG; hATG: horse ATG
CSA : ciclosporine
EBMT : European Blood and Marrow Transplantation
EFS: Event Free Survival
GVHD : Graft Versus Host Disease; aGVHD : Acute GVHD; cGVHD: chronic GVHD
GRFS: GVHD-Free/Relapse-Free survival
HSCT: hematopoietic stem cell transplantation
IST : Immunosuppressive therapy, traitement immunosuppresseur
MSD : Matched Sibling Donor
OS : Overall Survival
PB : Peripheral Blood
PNN: Polynucléaire Neutrophile
SAAWP : Severe Aplastic Anemia Working Party
TBI : total body irradiation
UD : Unrelated Donor
UK : United Kingdom

Abstract

Introduction

Young patients with idiopathic aplastic anemia (AA) respond better to immunosuppressive therapy (IST) but the long-term outcome is suboptimal. Excellent results of up-front unrelated donor (UD) hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have been reported (Dufour C, BJH 2015). We took advantage of the SAAWP registry of the European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) to analyze the outcome of 77 patients who received up-front UD HSCT in Europe.

Methods :

All patients who received an UD HSCT for AA, between 2010 and 2018, registered in the SAAWP registry were included. Patients who had received IST (cyclosporine or anti-thymocyte globulin (ATG)) before HSCT, as well as cord blood, haplo-identical transplant were excluded and also patients suffering from congenital bone marrow disorders. The primary endpoint was overall survival (OS) at 2 years. Secondary endpoints were GVHD-free/relapse-free survival (GRFS).

Results:

Seventy-seven patients were included; median age was 19 years old (11-33). Time to HSCT was 7 months (IQR 3.7-11.9). The two-year overall survival rate was 90% (95% CI, 84-97%). Main cause of death was infection. Graft failure occurred in 9% (3-16%) of the patients. Acute GVHD grade II-IV was observed in 11% (4-18%) of the patients and Grade III-IV occurred only in 2 cases. Chronic GVHD at 2 years occurred in 15% (6-23%) of the patients, with no extensive case. GRFS was 85% (76-94%) at 2-years.

Conclusion:

Up-front UD transplantation leads to promising results, confirming previous studies on a smaller cohort of patients. Because of obvious limitation related to the retrospective setting of our study, unreported events and information bias cannot be excluded. Prospective clinical trials are now mandatory to confirm the benefit of this approach for patients.

Keywords : Unrelated donor, Hematopoietic stem cell transplantation, Idiopathic aplastic anemia

Abstract

Introduction

Les jeunes patients traités pour une aplasie médullaire idiopathique (AA) répondent mieux aux immunosuppresseurs (IST) mais les résultats à long terme sont suboptimaux. D'excellents résultats de greffe hématopoïétique phéno-identique en traitement de première intention ont été rapportés (Dufour C, BJH 2015). Nous avons analysé le devenir de 77 patients européens du registre SAAWP de l'European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ayant reçu une greffe phéno-identique en première ligne de traitement d'une AA.

Méthodes :

Tous les patients ayant reçu une greffe phéno-identique en première ligne pour une AA, entre 2010 et 2018, enregistrés dans le registre SAAWP étaient inclus. Les patients ayant reçu des immunosuppresseurs avant la greffe, une greffe de sang de cordon ou haplo-identique étaient exclus. La survie globale et la GVHD/Relapse Free Survival (GRFS) étaient analysées.

Resultats:

77 patients ont été inclus, âgés de 19 ans (IQR 11-33). L'intervalle diagnostic-transplantation était de 7 mois (IQR 3,7-11,9). La survie à 2 ans était de 90% (IC 95% 84-97%). Les infections étaient la première cause de décès. Chez 9%(3-16%) des patients, la greffe a échoué. La maladie du greffon aiguë de grade II-IV concernait 11% (4-18%) des patients, avec seulement 2 cas de grade III-IV. La maladie chronique du greffon concernait 15%(6-23%) des patients, sans maladie extensive. Au total la GRFS était à 85% (76-94%) à 2 ans.

Conclusion:

La greffe phéno-identique en première intention de traitement pour une AA donne des résultats prometteurs, confirmant les études récentes. Cette étude rétrospective comporte des biais ne permettant pas d'exclure des évènements non déclarés.

Mots clefs : Greffe hématopoïétique, greffe phéno-identique, Aplasie médullaire idiopathique.

I. PREREQUIS

Introduction

L'aplasie médullaire idiopathique (Aplastic Anemia, AA) est une affection très rare concernant 2 pour 10⁶ enfants par an¹. En l'absence de traitement cette pathologie est mortelle, cependant les traitements actuels permettent une survie de plus de 90% des enfants². Le pic d'incidence principale est au moment de l'adolescence et chez les jeunes adultes puis chez les personnes âgées¹.

L'aplasie médullaire idiopathique est définie par une pancytopénie périphérique associée à une moelle osseuse hypocellulaire sans signe de dysplasie ou de fibrose. Le degré de sévérité est défini en fonction de la profondeur des cytopénies périphériques (figure 1)² comme décrit par Camitta and al en 1975³.

| | |
|-----------------------------------|---|
| AA modérée | Cellularité médullaire abaissée et cytopénies périphériques NE remplissant PAS les critères de SAA |
| AA Sévère (SAA) | Cellularité médullaire < 25% ET au moins 2 critères suivants : a. PNN < 0,5 G/L b. Plaquettes < 20 G/L c. Réticulocytes < 20G/L |
| AA Très Sévère (very severe vSAA) | Critères de SAA ET PNN < 0,2 G/L |

Figure 1 : Critères de sévérité de l'aplasie médullaire idiopathique³.

Il est indispensable d'éliminer une cause secondaire (origine infectieuse, toxique ou médicamenteuse), constitutionnelle ou un syndrome myélodysplasique pour établir le diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique. Le traitement de ces affections est différent de celui de l'AA. Les causes constitutionnelles représentent 25 à 30% des aplasies médullaires dans l'enfance⁴. La distinction avec l'aplasie médullaire idiopathique peut être ardue en l'absence d'histoire familiale ou de marqueur biologique classique. Les techniques actuelles de séquençage haut débit ont permis une nette amélioration des

capacités diagnostiques avec des panels dédiés aux anomalies génétiques impliquées dans les pathologies constitutionnelles⁵.

La cause de l'aplasie médullaire idiopathique est très certainement au moins en grande partie immunologique bien qu'à ce jour il n'y ait pas de preuve certaine de ce postulat. La bonne réponse initiale au traitement immunosuppresseur est un argument fort dans ce sens^{6,7}. Des études récentes ont aussi montré une majoration de l'expression de cytokines pro-inflammatoires, une présence abaissée de lymphocytes T CD4+ régulateurs⁸ et la présence de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques oligoclonaux⁷ dans les moelles des patients atteints d'AA.

Le point d'appel clinique habituel est une insuffisance médullaire avec apparition de pétéchies, d'hématomes, d'épistaxis en lien avec la thrombopénie, l'asthénie et la pâleur en rapport avec le syndrome anémique et des infections pouvant être sévères du fait de la neutropénie. Il n'y a jamais de syndrome tumoral dans l'aplasie médullaire idiopathique².

Le diagnostic biologique est suggéré par le myélogramme et confirmé par la biopsie ostéomédullaire qui retrouveront une moelle hypocellulaire (<30%) et l'absence de signe de dysplasie, de fibrose ou de signe évocateur d'une cause constitutionnelle. La sévérité est établie sur la numération formule sanguine (cf figure 1). Le diagnostic d'hémoglobinurie paroxystique nocturne est fait chez 50% des patients par cytométrie en flux².

En premier lieu, les traitements de supports doivent être mis en place pour prévenir les complications immédiates de l'insuffisance médullaire. Le support transfusionnel et l'antibiothérapie adaptée doivent être débutés en urgence. La survie des patients porteurs d'AA passe en premier lieu par la qualité des soins de support; la morbi-mortalité liée aux saignements et aux infections chez ces patients restant élevée⁹.

Le traitement étiologique actuel chez les jeunes patients (<30 ans) repose sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques de donneur géno-identique en première intention. Dans le cas le plus fréquent (70%)¹⁰, le patient n'a pas de donneur apparenté. Le traitement de première ligne sera alors un traitement immunosuppresseur comportant de la ciclosporine et des globulines anti-thymocytes (Anti-thymocytes Globulines, ATG)⁹.

En cas de donneur compatible dans la fratrie, une allogreffe est effectuée qui donne d'excellents résultats dans cette indication. L'étude de la cohorte d'enfants traités pour une aplasie médullaire idiopathique de l'EBMT entre 2000 et 2009 retrouve une survie globale d'environ 90% (0-12 ans : 96%, 12-18 ans : 86%) et une EFS autour de 85% (0-12 ans : 87%, 12-18 ans : 82%). La maladie chronique du greffon contre l'hôte concernait uniquement 5% des patients (0-12 ans : 4%, 12-18 ans : 8%)^{11,12}.

Le traitement immunosuppresseur a évolué sur la dernière décennie suite à la disparition de l'ATG de cheval (hATG), remplacé par de l'ATG de lapin (rATG) sur le marché européen entre 2007 et 2011. De nombreuses études ont montré une morbi-mortalité supérieure et une efficacité diminuée depuis l'utilisation de rATG^{13,14}. La cohorte de l'EBMT de 2000 à 2009, retrouvait une EFS à 33% (0-12 ans : 33%, 12-18 ans : 37%) après IST. Dans cette cohorte, 20% des patients étaient traités après 2007 (rATG), l'analyse en sous-groupe retrouvait une EFS à 90% avant 2007 contre 42% après. 55% des patients ont bénéficié d'une greffe de donneur non apparenté en seconde ligne de traitement. Une greffe de moelle après un traitement par IST est plus à risque d'infections et de lésions d'organe comme l'insuffisance rénale secondaire à la ciclosporine^{11,12}.

Parallèlement, les résultats de greffe de donneur phéno-identique ont beaucoup progressé grâce aux progrès dans les soins de support et le choix du conditionnement¹⁵. La greffe à partir de donneur de ficher est actuellement l'option

préférée en cas d'échec de l'immunosuppression chez le sujet jeune (<30 ans)^{16,17}. Dans cette indication, l'EFS est autour de 75% (0-12 ans : 81%, 12-18 ans : 71%) dans la cohorte de l'EBMT entre 2000 et 2009. La maladie chronique du greffon contre l'hôte concernait environ 20% des patients (0-12 ans : 18%, 12-18 ans : 20%)^{11,12}. Les facteurs de risques de mauvais pronostic relevés sont en particulier le temps à la greffe prolongés et l'origine du greffon¹⁷.

Au vu de ces résultats des équipes ont proposé de traiter les patients en première ligne avec une greffe phéno-identique si un donneur est disponible dans des délais raisonnables. En Grande Bretagne, 29 patients consécutifs ont été greffés à partir d'un donneur phéno-identiques après un conditionnement par Fludarabine, Cyclophosphamide et Alemtuzumab. La survie globale était de 96% et l'EFS de 87%. La maladie chronique du greffon contre l'hôte concernait 19% des patients, sans cas de maladie extensive¹⁸. La comparaison de ces résultats à une cohorte historique de patients traités par immunosuppresseur retrouvait une nette supériorité de la greffe phéno-identique en première ligne et des résultats également supérieurs à ceux de la greffe phéno-identique après échec de l'immunosuppression¹⁸. Cette étude rétrospective est très encourageante. Cependant, l'Alemtuzumab n'est pas également accessible en Europe et l'Agence Européenne du médicament a publié en 2019 une alerte de sécurité sur ce produit¹⁹.

Par ailleurs, en Europe, devant les résultats décevants du traitement immunosuppresseur utilisant de l'ATG de lapin et malgré l'absence d'étude prospective, certaines équipes ont préféré proposer une greffe phéno-identique en première intention de traitement de l'aplasie médullaire idiopathique.

Nous avons utilisé les données du registre du Severe Aplastic Anemia Working Party de l'EBMT pour analyser le devenir des patients traités par greffe phéno-identique en première intention pour une AA en Europe.

Objectif du travail :

Analyse rétrospective du devenir des patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches de donneur phéno-identique en première intention de traitement d'une aplasie médullaire idiopathique. Le but est d'analyser objectivement les résultats d'une pratique de plus en plus répandue. Ce registre permet d'établir une cohorte plus large, multicentrique, avec des conditionnements différents. En particulier de nombreux pays en Europe n'ont pas accès à l'Alemtuzumab utilisé dans l'étude de Grande Bretagne.

Méthodes

Etude rétrospective à partir du registre SAAWP (Severe Aplastic Anemia Working Party) de l'EBMT (European Blood and Marrow Transplantation). La base de données est gérée par le département de statistiques médicales de l'Université de Leiden au Pays-Bas. Le data manager et le statisticien de cette étude sont co-auteurs. Les informations concernant les patients sont déclarées par les centres au moyen de la plateforme ProMISE.

Les critères d'inclusion étaient :

1. Tout patient porteur d'une aplasie médullaire idiopathique
2. Greffé avec un donneur phéno-identique (au moins 8/8)
3. En première ligne de traitement
4. Entre 2010 et 2018

Les critères d'exclusions étaient :

1. Diagnostic d'une pathologie constitutionnelle sous-jacente
2. Greffe à partir de sang de cordon ou de donneur haplo-identique
3. Traitement immunosuppresseur antérieur (ciclosporine, ATG)
4. Greffe pour une évolution clonale (syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë)

L'objectif principal était la survie à 2 ans de la greffe. Les objectifs secondaires étaient la GRFS (GVHD/Relapse-free survival) définie comme être vivant à 2 ans de la greffe, sans survenue de rechute, GVH aiguë grade III-IV ou GVH chronique extensive pendant le suivi. Le rejet de greffe et la survenue de cancer secondaire étaient aussi évalués.

Résultats et Discussions

Les résultats et la discussion sont détaillés dans l'article ci-après.

II. ARTICLE

Upfront unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in patients with idiopathic aplastic anemia: a study on behalf of the SAAWP of EBMT

Audrey Françoise Petit, MD¹, Austin Kulasekararaj, MD², Dirk-Jan Eikema³, Alexey Maschan, MD⁴, Dalila Adjaoud, MD¹, Aleksander Kulagin, MD⁵, Alessandro Rambaldi, MD⁶, Franca Fagioli, MD⁷, Laimonas Griskevicius, MD, PhD⁸, John A Snowden, MD⁹, Jan-Erij Johansson, MD, PhD¹⁰, Jean-Hugues Dalle, MD, PhD¹¹, Jenny Birne, MD, PhD¹², Antonio M. Risitano, MD, PhD¹³, and Régis Peffault de Latour¹⁴.

¹CHU de Grenoble, France, ²Kings' College Hospital, London, United Kingdom ³EBMT Statistical Unit, Leiden, Netherlands, ⁴Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation, ⁵Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St Petersburg, Russian Federation, ⁶ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy, ⁷Regina margherita, Anna Hospital, Turin, Italy, ⁸Vilnius University Hospital, Santaros Klinikos, Vilnius Lithuania, ⁹Sheffield Teaching Medecine Center NHS Trust, Sheffield, United Kingdom, ¹⁰Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden, ¹¹Hopital Robert Debré, Paris, France, ¹²Nottingham University Hospital, ¹³Department of Clinical Medecine and Surgery, University of Naples, Italy, ¹⁴Saint Louis Hospital, Paris, France.

Keywords: Unrelated donor, Hematopoietic stem cell transplantation, Idiopathic aplastic anemia.

Key point 1

Upfront unrelated donor transplantation in young patients with idiopathic aplastic anemia leads to satisfactory overall survival.

Key point 2

Upfront unrelated donor transplantation in patients with idiopathic aplastic anemia does not lead to an excess of cGVHD, graft failure or secondary malignancies, independently of the use of Alemtuzumab.

Introduction

Young patients with idiopathic aplastic anemia (AA) respond better to immunosuppressive therapy (IST) but the long-term outcome is not optimal with non-response in 30%, a significant risk of relapse, ciclosporine (CSA) dependence, and clonal evolution²⁰. Excellent results of up-front unrelated donor (UD) hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have been reported in a cohort of 29 children with idiopathic AA using an Alemtuzumab-based regimen, with low Graft versus Host Disease (GvHD) rates and only 1 death (idiopathic pneumonia). This cohort was then compared with historical matched controls, transplanted or not. Outcomes for the up-front UD HSCT were similar to matched sibling donor (MSD) HSCT and superior to IST and UD HSCT post-IST failure¹⁸. Despite the little number of patients in this latter study and the exclusive use of Alemtuzumab in the conditioning regimen for patients transplanted up-front (which is not available worldwide), many investigators are now offering up-front MUD HSCT in pediatric patients. Prospective trials are ongoing to confirm the feasibility of such procedure but no results are available yet. We took advantage of the SAAWP registry to analyze the outcomes of 77 patients who received up-front UD HSCT in Europe.

Methods

Patients who had received an UD HSCT for AA, between 2010 and 2018, registered in the SAAWP registry were included. Patients who had received IST (CSA or anti-thymocyte globulin (ATG)) before HSCT, cord blood, haplo-identical transplant were excluded as well as patients suffering from congenital bone marrow disorders. The primary endpoint was overall survival (OS) at 2 years. Secondary endpoints were

GVHD-free/relapse-free survival (GRFS), defined at 2 years as being alive, engrafted without acute GVHD grade III-IV, and extensive chronic GVHD during follow-up.

Results and Discussion

Seventy-seven patients were included between 2010 and 2018, characteristics are reported in table 1. Patients were mainly adolescent and young adults (AYA). Fifty-two patients were transplanted from a matched unrelated donor (at least 8/8 HLA matched), 11 patients had mismatched UD (HLA data missing for 14 patients). Median time to neutrophil engraftment was 18 days, and 19 days for platelet recovery (>20G/L). Median follow-up was 34 months (95% IC: 27 - 47) which is long enough to consider our results to be robust.

Seven patients died, mainly due to infections (n=4). One patient died of secondary malignancy, another one of relapse or progression. The two-year survival rate was 90% (84-97%) (Figure 1.A). Overall GRFS was 85% (76-94%) at 2-years (Figure 1.B) which is excellent compared to IST or MSD HSCT^{11,12,18}.

The main concerns when performing UD HSCT are graft failure and severe graft versus host disease (GVHD). In this high-risk population graft failure occurred in 8% (2-14%) while it has been reported to occur in more than 10% of patients^{9,17}. Similarly, cumulative incidence GVHD both acute and chronic were expected to be double those of MSD HSCT (around 25%)^{17,21}. Acute GVHD grade II-IV happened in 11% of the patients (4-18%) while Grade III and IV happened for 2 patients (3%, 0-7%). Chronic GVHD has the greatest impact on quality of life. At 2 years cGVHD occurred for 15% (6-23%) of the patients, with no reported extensive case. In the UK MUD upfront experiment about 20% of the patients suffered from cGVHD, limited in all cases, all patient had received Alemtuzumab¹⁸.

It has been well established that both low dose total body irradiation (TBI) and use of *in vivo* T cell depletion using either ATG or Alemtuzumab were efficient in preventing GVHD and graft failure^{9,17,22,23}. In Europe access to alemtuzumab is unequal hence in our cohort, 74 patients received T cell depletion using either ATG (n=40, 55%) or alemtuzumab (n=34, 45%). Only 9 patients (12%) received low dose TBI which is relevant in a non-malignant disease with higher risk of radiation induced secondary malignancies⁹. These data suggest that great outcome can be achieved independently of access to alemtuzumab. The source of stem cell is also a known prognostic factor, the use of peripheral blood (PB) stem cell source being significantly associated with worse outcome^{11,12,16,21}. In our cohort, 60% of the patients received transplantation from PB. Longer interval of time between diagnostic and transplantation is also important for outcome. In our cohort, time to transplant was 7 months (IQR: 4-12) while in the UK experiment it was 3 months¹⁸. In previous study, a six months interval has been shown as being significant in improving outcome for HSCT after failed IST²¹. Unfortunately, due to the multiplicity of conditioning regimen and the small number of events during follow-up, no risk factors could be driven.

One benefit of HSCT in SAA is to prevent the risk of clonal evolution which happens in 10% of patients treated with upfront IST^{11,12}. In our study, 3% (0-7%) patients acquired a secondary malignancy.

A strong age effect on outcome is well established independently of the treatment option with younger patient having better outcomes^{9,21,24}. HSCT in the AYA population (15-25years old), whichever the indication is at higher risk of poor outcome²⁵. In the SAA setting, outcomes are improving but remain overall inferior to those in children^{11,12}. It may be due to disease or host biology, behavioral differences, and/or treatment settings and available support^{25,26}. In our cohort, excellent results were achieved with a population composed mainly of AYA.

Overall, these data confirm that Up front UD HSCT in SAA is a safe and efficient course of treatment for young patients. Though our study was retrospective, with inhomogeneous treatment, the analysis involved a high number of patients from multiple centers with an overall great outcome despite the disparity of conditioning regimen, confirming the UK experience. This study has not assessed quality of life, which may be significantly affected, especially by chronic GVHD. Because of obvious limitation related to retrospective studies, unreported events and information bias cannot be excluded.

This strategy is highly dependent on donor identification (Caucasian patients have the highest likelihood of having a MUD) and donor availability, with the risk of infections/complications caused by unexpected donor delays. We thus excluded many patients who were supposed to receive an up-front MUD but never did because of unexpected complications before HSCT (infections or hemorrhage) or donor cancellation. Prospective trials are on their way in the United States and in Europe to formally confirm upfront UD transplantation as standard of care for pediatric patients with idiopathic aplastic anemia.

Conclusion

In this retrospective cohort of 77 patients with idiopathic aplastic anemia, up-front UD transplantation leads to promising results, confirming previous studies on smaller cohort of patients. Moreover, we did not find any difference according to in vivo T-cell depletion type, suggesting excellent results are not exclusively related to Alemtuzumab-based regimen. Prospective trials are on their way in the United States and in Europe to formally confirm upfront UD transplantation as standard of care for pediatric patients with idiopathic aplastic anemia.

Table 1: Patients, disease and graft characteristics**Characteristics (n=77 patients)** **n (%) or median (IQR)****Patients**

| | |
|-------------------------------|-------------|
| Age at transplantation, years | 19 (11 -34) |
| Males | 47 (61%) |
| Recipient CMV-positive | 47 (65%) |

Disease

| | |
|--------------|----------|
| Moderate | 6 (10%) |
| Severe | 36 (65%) |
| Very Severe | 13 (25%) |
| Missing data | 22 |

Disease history and transfusions

| | |
|---|----------------|
| Time interval from diagnosis of AA to transplantation, months | 6,6 (3,7-11,9) |
| More than 20 red blood cell units infused | 19 (25%) |
| More than 20 platelet units transfusions | 20 (25%) |

Graft**Matching**

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Matched UD (at least 8/8 HLA matched) | 52(80%) |
| Mismatched UD | 11(20%) |
| Missing data | 14(18%) |

Source of Stem cell

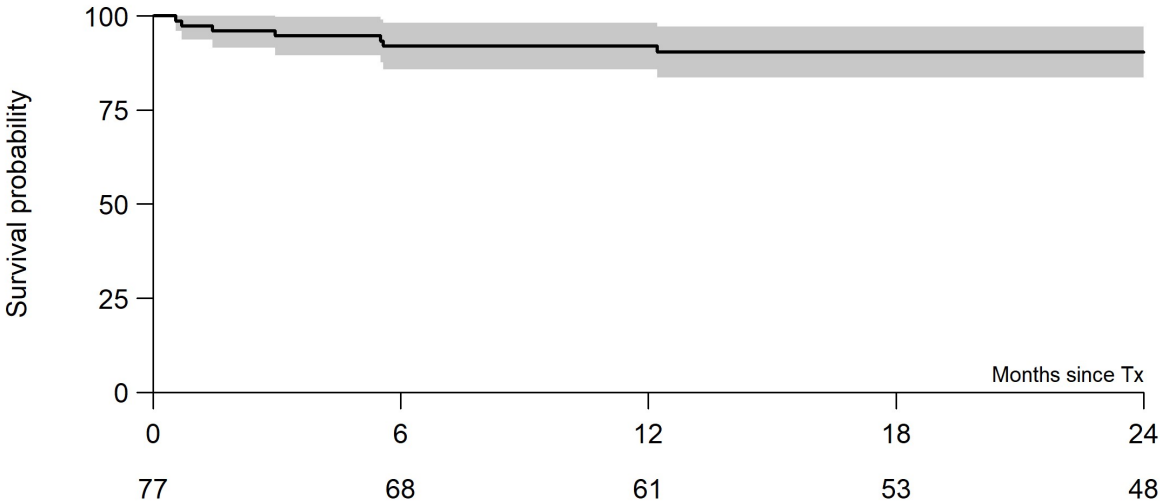
| | |
|--------------------------------|----------|
| Bone Marrow | 31(40%) |
| Peripheral Blood | 44 (57%) |
| Bone Marrow + peripheral Blood | 2 (3%) |

Conditioning Regimen

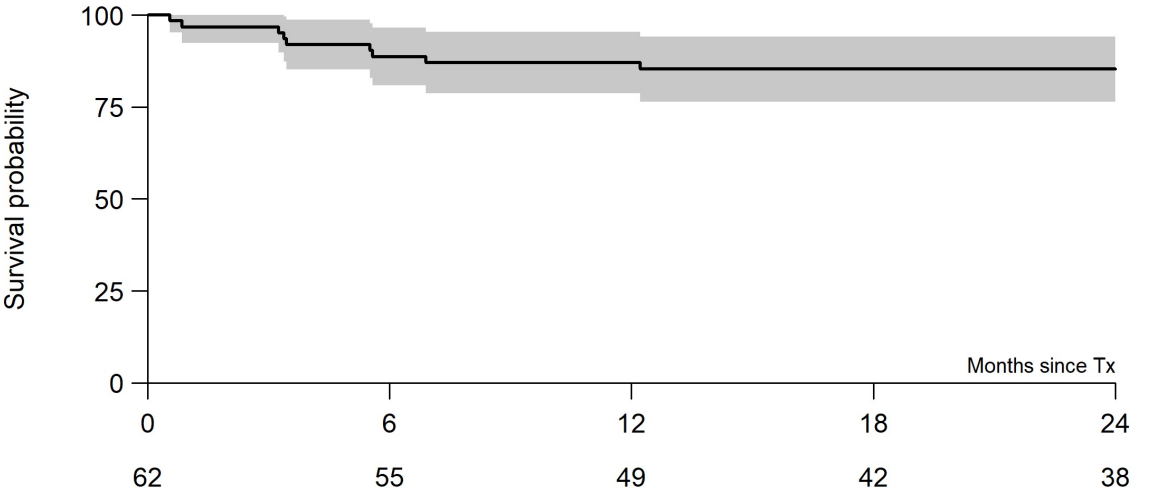
| | |
|---|----------------|
| Fludarabine + Cyclophosphamide + other agents | 62 (80%) |
| TBI (2Gy) | 9 (14%) |
| In vivo T Cell depletion | 74(96%) |
| ATG | 40 (55%) |
| Alemtuzumab | 34 (45%) |

Figure 1: A: Overall survival at 12 months 92% (IC95%: 86-98%), 24 months 90% (84-97%) **B:** GRFS at 12 months 87% (IC95%: 79-95%), 24 months 85% (76-94%)

A : OS



B : GRFS



THÈSE SOUTENUE PAR : Audrey, Françoise PETIT

TITRE :

GREFFE DE DONNEURS PHENO-IDENTIQUES EN TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION DE L'APLASIE MEDULLAIRE IDIOPATHIQUE : UNE ETUDE A PARTIR DU REGISTRE DU SAAWP DE L'EBMT

CONCLUSION :

Les jeunes patients (<40 ans) traités pour une aplasie médullaire idiopathique (AA) répondent mieux aux immunosuppresseurs (IST) mais les résultats à long terme sont suboptimaux. D'excellents résultats de greffe hématopoïétique phénoïdétique en traitement de première ligne ont été rapportés sur un petit nombre de malades. Nous avons analysé rétrospectivement 77 patients ayant bénéficié d'une greffe phénoïdétique en première ligne de traitement d'une AA, à partir du registre SAA WP de l'EBMT. La survie est excellente, de même que les taux d'échec de greffe qui sont faibles avec une incidence réduite de maladie du greffon aiguë ou chronique. Ces résultats confirment ceux publiés récemment. Cependant, cette étude comprend de nombreux biais de par sa nature rétrospective. Des études prospectives sont en cours en France et aux Etats-Unis pour confirmer cette nouvelle approche thérapeutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 8/06/12

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND
Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Dominique Plantaz

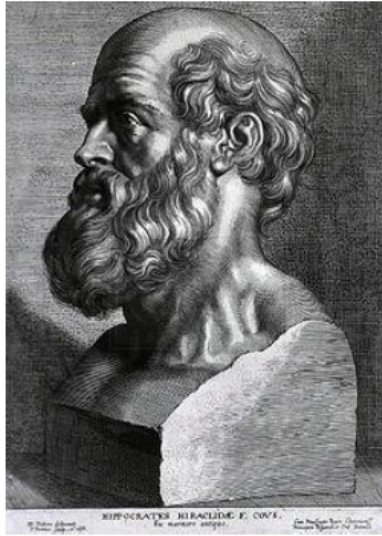


Bibliographie

1. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*. 2008;93(4):518-523. doi:10.3324/haematol.12020
2. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired Aplastic Anemia in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1311-1336. doi:10.1016/j.pcl.2013.08.011
3. Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1975;45(3):355-363.
4. Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *Br J Haematol*. 2017;177(4):526-542. doi:10.1111/bjh.14535
5. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018;131(7):717-732. doi:10.1182/blood-2017-09-806489
6. Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, Severe Aplastic Anemia–Working Party of the EBMT. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(2):174-177. doi:10.1038/bmt.2012.222
7. Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, Plasilova M, Zeng W, Young NS. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. *Lancet Lond Engl*. 2004;364(9431):355-364. doi:10.1016/S0140-6736(04)16724-X
8. Kordasti S, Marsh J, Al-Khan S, et al. Functional characterization of CD4+ T cells in aplastic anemia. *Blood*. 2012;119(9):2033-2043. *Blood*. 2020;136(9):1114-1114. doi:10.1182/blood.2020007727
9. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017;129(11):1428-1436. doi:10.1182/blood-2016-08-693481
10. Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339-348. doi:10.1056/NEJMsa1311707
11. Dufour C, Pillon M, Passweg J, et al. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2014;99(10):1574-1581. doi:10.3324/haematol.2014.106096
12. Dufour C, Pillon M, Sociè G, et al. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2015;169(4):565-573. doi:10.1111/bjh.13297
13. Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 2012;119(23):5391-5396. doi:10.1182/blood-2012-02-407684
14. Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2017;105(5):578-586. doi:10.1007/s12185-017-2179-3
15. Viollier R, Sociè G, Tichelli A, et al. Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(1):45-50. doi:10.1038/sj.bmt.1705894
16. Bacigalupo A. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):467-473.
17. Bacigalupo A, Sociè G, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe

aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. *Haematologica*. 2010;95(6):976-982. doi:10.3324/haematol.2009.018267

18. Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. 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;171(4):585-594. doi:10.1111/bjh.13614
19. FRANCISCO EM. Lemtrada. European Medicines Agency. Published April 12, 2019. Accessed September 25, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>
20. Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1643-1656. doi:10.1056/NEJMra1413485
21. Bacigalupo A, Socié G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica*. 2015;100(5):696-702. doi:10.3324/haematol.2014.115345
22. Samarasinghe S, Clesham K, Iacobelli S, et al. Impact of T-cell depletion strategies on outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for idiopathic aplastic anemia: A study on behalf of the European blood and marrow transplant severe aplastic anemia working party. *Am J Hematol*. 2019;94(1):80-86. doi:10.1002/ajh.25314
23. Samarasinghe S, Steward C, Hiwarkar P, et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentre retrospective experience. *Br J Haematol*. 2012;157(3):339-346. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09066.x
24. Devillier R, Dalle J-H, Kulasekararaj A, et al. Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Haematologica*. 2016;101(7):884-890. doi:10.3324/haematol.2015.138727
25. Mehta PA, Rotz SJ, Majhail NS. Unique Challenges of Hematopoietic Cell Transplantation in Adolescent and Young Adults with Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(12):e11-e19. doi:10.1016/j.bbmt.2018.09.011
26. Cabannes-Hamy A, Boissel N, Latour RPD, et al. The effect of age in patients with acquired aplastic anaemia treated with immunosuppressive therapy: comparison of Adolescents and Young Adults with children and older adults. *Br J Haematol*. 2018;183(5):766-774. doi:10.1111/bjh.15650



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.