



Comparaison du devenir à long terme des patients atteints d'aplasie médullaire pédiatrique : allogreffe d'emblée versus traitement médical initial

Manon Taourel

► To cite this version:

Manon Taourel. Comparaison du devenir à long terme des patients atteints d'aplasie médullaire pédiatrique : allogreffe d'emblée versus traitement médical initial. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03321111

HAL Id: dumas-03321111

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03321111>

Submitted on 17 Aug 2021

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Manon TAOUREL

Née le 03 mars 1992 à Montpellier.

**Comparaison du devenir à
long terme des patients
atteints d'aplasie
médullaire pédiatrique :
allogreffe d'emblée versus
traitement médical initial.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 27 novembre 2020.**

devant le jury composé de :

Patrick PLADYS

PUPH, CHU de Rennes / *président*

Thierry LAMY DE LA CHAPELLE

PUPH, CHU de Rennes / *assesseur*

Isabelle PELLIER

PUPH, CHU d'Angers / *assesseur*

Sophie PERTUISEL

PH, CHU de Rennes / *assesseur*

Virginie GANDEMER

PUPH, CHU de Rennes / *Directrice de thèse.*



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Manon TAOUREL

Née le 03 mars 1992 à Montpellier.

Comparaison du devenir à long terme des patients atteints d'aplasie médullaire pédiatrique : allogreffe d'emblée versus traitement médical initial.

Thèse soutenue à Rennes le 27 novembre 2020.

devant le jury composé de :

Patrick PLADYS

PUPH, CHU de Rennes / *président*

Thierry LAMY DE LA CHAPELLE

PUPH, CHU de Rennes / *assesseur*

Isabelle PELLIER

PUPH, CHU d'Angers / *assesseur*

Sophie PERTUISEL

PH, CHU de Rennes / *assesseur*

Virginie GANDEMER

PUPH, CHU de Rennes / *Directrice de thèse.*

Professeurs des universités – Praticiens hospitaliers

ANNE-GALIBERT Marie-Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie ; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Eric	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques – Pr Emérite	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRISSOT Pierre – Pr Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire

CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHALES Gérard – Pr Emérite	Rhumatologie
CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT Pierre	Anatomie
DAUBERT Jean-Claude – Pr Emérite	Cardiologie
DAVID Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN Jacques	Pédopsychiatrie ; addictologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie ; radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie ; addictologie
DEUGNIER Yves	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DUPUY Alain	Dermatovénérologie
ECOFFEY Claude	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
EDAN Gilles	Neurologie
FERRE Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
FEST Thierry	Hématologie ; transfusion

FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie médicale
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et mycologie
GARIN Etienne	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT Jean-Yves	Radiologie et imagerie médicale
GODEY Benoît	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUILLE François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
HAEGELEN Claire	Anatomie
HOUOT Roch	Hématologie ; transfusion
JEGO Patrick	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
JEGOUX Franck	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie ; addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie ; transfusion
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LE BRETON Hervé	Cardiologie
LE GUEUT Mariannick	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Médecine intensive-réanimation
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEDERLIN Mathieu	Radiologie et imagerie médicale
LEGUERRIER Alain – Pr Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE Jean	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LIEVRE Astrid	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MABO Philippe	Cardiologie
MAHE Guillaume	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT Yannick – Pr Emérite	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MENER Eric	Médecine générale
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive
MICHELET Christian – Pr Emérite	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MOREL Vincent	Epistémologie clinique
MOSSER Jean	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX Frédéric	Ophtalmologie

MYHIE Didier	Médecine générale
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PARIS Christophe	Médecine et santé au travail
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie
RAVEL Célia	Histologie, embryologie et cytogénétique
REVEST Matthieu	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
RICHARD DE LATOUR Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX Florence	Parasitologie et mycologie
ROPARS Mickaël	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JAMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU Paul	Physiologie
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
SEMANA Gilbert	Immunologie
SIPROUDHIS Laurent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOMME Dominique	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SOULAT Louis	Médecine d'urgence
SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TADIE Jean Marc	Médecine intensive-réanimation
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET Françoise	Médecine générale
THIBAULT Ronan	Nutrition
THIBAULT Vincent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie ; addictologie
VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Maitres de conférences des universités – Praticiens hospitaliers

ALLORY Emmanuel	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence	Hématologie ; transfusion
ANSELMi Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
BROCHARD Charlène	Physiologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie	Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénéréologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie, embryologie et cytogénétique
EDELINE Julien	Cancérologie ; radiothérapie

FIQUET Laure	Médecine générale
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN épouse THIBAUT Isabelle	Hématologie ; transfusion
GUILLET Benoît	Hématologie ; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie, embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
KAMMERER-JACQUET Solène-Florence	Anatomie et cytologie pathologiques
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GALL Vanessa	Médecine générale
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MARTINS Pedro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MICHEL Laure	Neurologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

PANGAULT Céline	Hématologie ; transfusion
RENAUT Pierrick	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie
THEAUDIN épouse SALIOU Marie	Neurologie
TURLIN Bruno	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER épouse LORNE Marie-Clémence	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
ZIELINSKI Agata	Philosophie

Remerciements

Au Professeur Patrick Pladys

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et d'évaluer mon travail.

Au Professeur Lamy De La Chapelle

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je vous sais gré de la considération portée à mon travail.

Au Professeur Isabelle Pellier

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Sophie Pertuisel

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je te remercie également d'avoir guidé mes premiers pas en tant qu'interne au CHU de Rennes. Un immense merci pour ton soutien notamment dans mon apprentissage et mes échecs de ponction lombaire et myélogramme en hémato !

Au Professeur Virginie Gandemer,

Merci de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir accompagné tout au long de ce chemin. Merci pour vos nombreuses corrections toujours très rapides.

Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre enseignement pendant mon semestre d'hématopédiatrie.

Merci au personnel médical, paramédical et administratif des services de pédiatrie de l'hôpital Sud, des centres hospitaliers de Saint Briec et Vannes.

Merci également aux médecins des services de réanimations pédiatriques et néonatales du CHU de Nantes pour m'avoir si bien accueilli et formé pendant mon échange à Nantes.

Aux Docteurs Le Berre et Tourtelier, maitres de stage en pédiatrie libérale, merci pour votre formation, votre bienveillance et vos échanges durant mon dernier stage d'interne.

Merci aux patients et familles de patients qui ont accepté de participer à cette étude.

Je remercie également mes parents et ma sœur Elsa pour leur amour, leur soutien, leur accompagnement pendant ces années d'étude et depuis toujours. Merci également à Jack et Elsa pour l'aide (ou plutôt la correction quasi complète !) de la traduction du résumé en anglais.

Merci à mes amis qui m'ont accompagné pendant ces longues années d'étude :

Aux Pin's, mes amies depuis si longtemps. Merci d'être encore très présentes dans ma vie aujourd'hui, j'en suis si heureuse. Merci à Alice pour ton soutien et ton affection en toutes circonstances.

Aux amis parisiens, malgré vos retours successifs dans le Sud, l'esprit d'Oudry persistera !

Aux amis de l'externat de Montpellier d'avoir égayé nos études de médecine et merci pour ces vacances toujours inoubliables.

Aux copines de Rennes et surtout à Joanna pour ton soutien et ta présence pendant tout l'internat et tes conseils avisés dans ce travail de thèse.

Enfin, merci à Mehdi, pour ta présence et ton aide précieuse dans ce travail, mais surtout merci pour tout le reste...

Sommaire

Avant-propos :	15
I Introduction.....	17
II Matériels et méthodes :	19
1) Patients :	19
2) Méthode.....	20
3) Considérations éthiques.....	21
4) Objectif principal : comparaison de la qualité de vie auto rapportée « groupe traitement médical d’emblée » versus groupe allogreffe d’emblée, analyse en intention de traiter.....	21
A) VSPA (Vécu et Santé perçu de l’Adolescent). (Exemplaire disponible en annexe).	21
B) VSPA-e (Vécu et Santé Perçue de l’Enfant) (Exemplaire disponible en annexe).	22
C) SF-36 (Exemplaire disponible en annexe).	22
5) Evaluation du retentissement scolaire :	23
6) Sélection des témoins	24
7) Statistiques	25
III Résultats	26
1) Caractéristiques de la population.....	26
2) La qualité de vie auto rapportée par les patients allogreffés d’emblée est significativement plus élevée que celle des patients ayant eu un traitement initial par immunothérapie.....	30
A) Objectif principal sur le score de moyenne globale de qualité de vie.	30
B) Analyse de chaque dimension :	31
a) Enfants/Adolescents	31
b) Adultes.....	34
3) La moyenne de qualité de vie des patients atteints d’aplasie médullaire est équivalente à celle de la population témoin du même âge.....	35
A) Les enfants (8-10 ans) atteints rapportent un bien être général supérieur à celui des témoins du même âge.....	35
B) Les adolescents atteints souffrent du manque d’échange avec leurs amis par rapport aux témoins mais sont plus proches de leurs parents	37
C) Les adultes inclus présentent des scores de « santé psychique » et « activité physique » supérieurs à ceux des témoins adultes.	39
4) Le parcours scolaire des patients atteints d’aplasie médullaire n’est pas impacté par le type de traitement de 1ère ligne.	41
IV Discussion	42
V Conclusion.....	44
VI Références bibliographiques	45
VI Annexes.....	50

Index des illustrations

Figures :

Figure 1 : Algorithme thérapeutique de l'aplasie médullaire acquise (AMA) publiée dans le PNDS (2019)	16
Figure 2 : Processus de recueil des questionnaires.....	20
Figure 3 : Diagramme de flux	27
Figure 4 : Dimensions qualité de vie groupe traitement médical versus groupe allogreffe, cohorte enfants/adolescents.....	33
Figure 5 : Dimensions qualité de vie groupe traitement médical versus groupe allogreffe, cohorte adulte.....	34
Figure 6 : Dimensions qualité de vie population de l'étude versus population témoin, cohorte enfant	36
Figure 7 : Dimensions qualité de vie population de l'étude versus population témoin, cohorte des adolescents	38
Figure 8 : Dimensions qualité de vie population de l'étude versus population témoin, cohorte adulte	40

Tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients (n = 26).....	29
Tableau 2 : Regroupement des dimensions du VSPA et VSPAe	32

Table des annexes

Annexe 1 : lettre d'information et de consentement destiné aux patients et familles de patients	50
Annexe 2 : Questionnaire Vécu et Santé perçu de l'Adolescent (VSPA).....	52
Annexe 3 : Questionnaire Vécu et Santé perçu de l'Enfant (VSPAe).....	54
Annexe 4 : Questionnaire de qualité de vie de l'adulte (SF36).....	61
Annexe 5 : Questionnaire parcours scolaire.	67

Avant - propos :

Ce travail de thèse pour l'obtention du titre de Docteur en médecine s'intéresse à la qualité de vie à long terme et au devenir scolaire des patients ayant eu une aplasie médullaire pédiatrique.

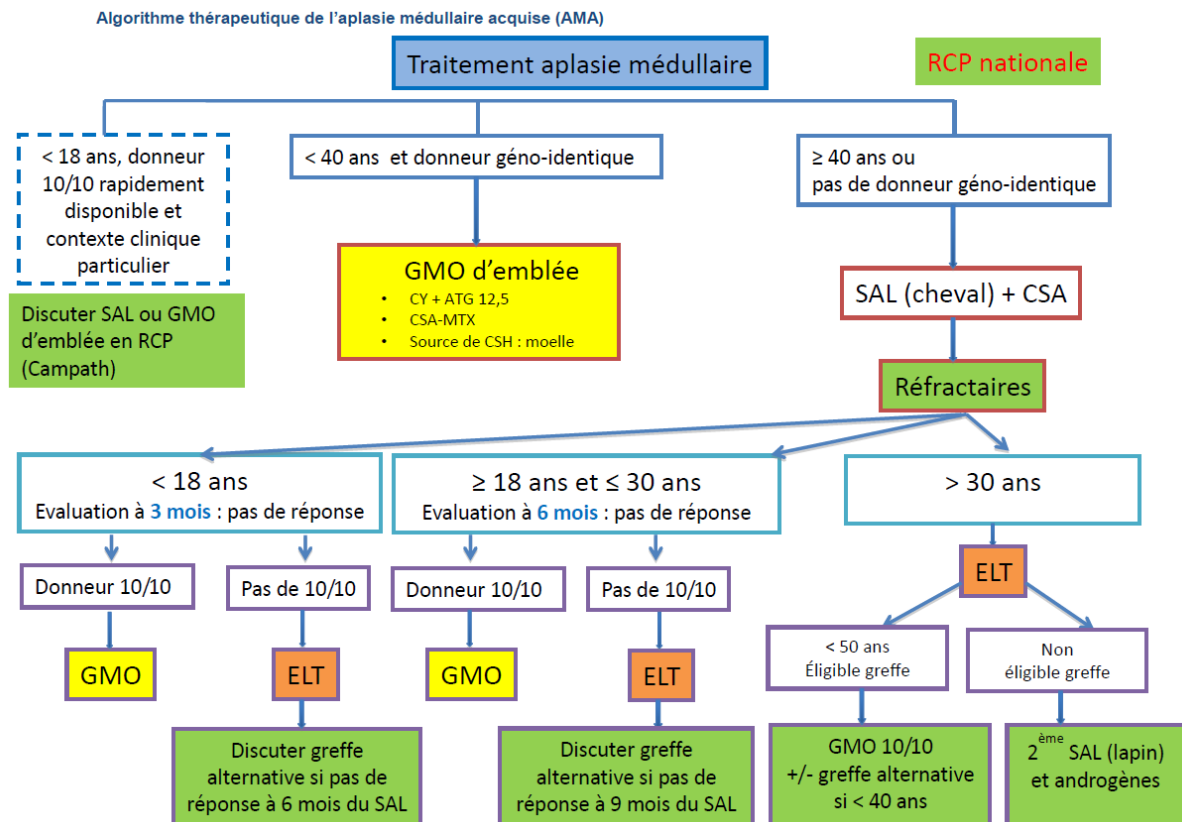
L'aplasie médullaire est une maladie rare, dont le pronostic a considérablement changé ces dernières décennies avec l'avènement des traitements immunosuppresseurs et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les connaissances sur cette pathologie sont en constante évolution avec la disponibilité prochaine des résultats d'études prospectives sur une nouvelle molécule, l'eltrombopag (agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine) en première ligne du traitement des aplasies médullaires acquises et la découverte de nombreux nouveaux gènes dans l'aplasie médullaire constitutionnelle.

Ce travail de recherche s'inscrit donc dans une démarche très actuelle et fait suite à la récente mise à jour en juillet 2019 du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur l'aplasie médullaire acquise et constitutionnelle, disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr)

La stratégie thérapeutique classique de l'aplasie médullaire acquise chez l'enfant est dépendante de la présence d'un donneur apparenté HLA identique (appelé génoidentique). En cas de donneur génoidentique, une allogreffe de moelle osseuse est préconisée en première intention, après conditionnement par cyclophosphamide et sérum anti-lymphocytaire (SAL) de lapin et prophylaxie de la GVH (« graft versus host disease »). En l'absence de donneur génoidentique, un traitement immunosuppresseur par association de SAL de cheval ou de lapin et ciclosporine est préféré.

Néanmoins, les recommandations de 2019 tendent à étendre les indications d'allogreffe de moelle osseuse chez les sujets pédiatriques. Ainsi, il est maintenant licite de discuter d'emblée une allogreffe avec donneur non apparenté HLA identique, en l'absence de donneur HLA identique intrafamilial, chez les sujets de moins de 18 ans, si la greffe est réalisable rapidement.



Légendes : SAL : Sérum Anti-Lymphocytaire, GMO : Greffe de Moelle Osseuse, CY + ATG 12,5 : Cyclophosphamide 200mg/kg + Sérum anti-lymphocytaire de lapin 12,5mg/kg, CSA + MTX : Ciclosporine + Méthotrexate, CSH : cellules souches hématopoïétiques, ELT : Eltrombopag.

Source : Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. 2019 July ; page 24.

Figure 1 : Algorithme thérapeutique de l'aplasie médullaire acquise (AMA) publiée dans le PNDS (2019)

Notre étude apporte un aspect complémentaire concernant les arguments du choix entre une stratégie de greffe d'emblée versus un traitement immunosuppresseur initial en l'absence de donneur familial HLA identique, en s'intéressant à la qualité de vie à long terme et au parcours scolaire des patients ayant eu une aplasie médullaire dans l'enfance.

I Introduction

L'aplasie médullaire est une maladie caractérisée par une insuffisance médullaire quantitative secondaire à une raréfaction des cellules souches hématopoïétiques, sans prolifération cellulaire anormale, responsable de cytopénies périphériques (1). On distingue les formes acquises des formes constitutionnelles. Les formes acquises représentent 80% des aplasies médullaires et incluent les aplasies médullaires idiopathiques, les syndromes aplasie-hépatite et les aplasies sur hémoglobinurie paroxystique nocturne. Les aplasies médullaires constitutionnelles (20% des aplasies médullaires) sont des pathologies génétiques rares. Les trois principales causes d'aplasie médullaire constitutionnelle sont la maladie de Fanconi, les teloméropathies et l'amégacaryocytose congénitale (2). L'aplasie médullaire est une pathologie très rare, avec une incidence annuelle d'environ 2 cas par million d'habitant (incidence deux à trois fois plus élevée en Asie (3)) avec une répartition bimodale. On note un pic d'incidence dans l'enfance et un pic d'incidence après 60 ans (4). La sévérité d'une aplasie médullaire est évaluée selon les critères de Camitta repris par l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (5,6), qui incluent la richesse de la biopsie ostéomédullaire et les cytopénies périphériques et qui distinguent les aplasies très sévères, sévères et modérées

Le traitement curatif de référence des aplasies médullaires constitutionnelles est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques génoidentiques (HLA identique intrafamilial) ou phénoidentiques (donneur non apparenté avec une compatibilité HLA 10/10) (1). En l'absence de donneur compatible, dans le cadre des téloméropathies et de la maladie de Fanconi, le traitement par androgènes représente une alternative thérapeutique fiable (1, 7).

La prise en charge thérapeutique classique des patients pédiatriques atteints d'aplasie médullaire acquise très sévère, sévère ou modérée dépendantes des supports transfusionnels repose essentiellement sur deux stratégies (1, 8) : l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques génoidentiques et l'immunothérapie par sérum antilymphocytaire de cheval (ATGAM) (8) et ciclosporine. Le choix de la stratégie thérapeutique initiale dépend donc de l'existence d'un donneur génoidentique.

Notons qu'une molécule récente, l'eltrombopag (agoniste des récepteurs à la thrombopoïétine) pour l'instant réservée aux patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère réfractaire au traitement immunosuppresseur ou lourdement pré traité et non éligible à une

allogreffe de CSH (9), est actuellement évaluée par des études prospectives, en vue d'étendre ses indications (notamment étude française RACE «Etude 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 » (NCT 02099747)).

Les deux traitements actuels (allogreffe de CSH et immunothérapie) ont révolutionné le pronostic des patients atteints d'aplasie médullaire acquise très sévère, sévère ou modérée dépendant des transfusions de produits sanguins. En effet, avant l'avènement de ces thérapeutiques, la moitié des patients ne survivait pas au-delà de 4 à 6 mois après le diagnostic (10). Actuellement, la survie à 5 ans des patients atteints d'aplasie médullaire sévères est de plus de 80% (1) et plus de la moitié des patients ont une survie supérieure à 15 ans (11). Si ces deux traitements ont longtemps été considérés comme entraînant le même pronostic en terme de survie (11), une récente méta analyse incluant quinze études rétrospectives, avec plus de 5000 patients retrouve une meilleure survie globale à moyen terme des patients ayant eu une allogreffe en traitement initial, comparée aux patients ayant reçu le traitement immunosuppresseur (12).

L'amélioration de la survie à long terme des patients conduit naturellement à évaluer leur qualité de vie.

Une étude rétrospective suisse (11) compare les deux thérapeutiques initiales en évaluant quatre critères considérés comme diminuant la qualité de vie à moyen terme des patients : durée de toxicité des traitements, durée de dépendance transfusionnelle, maladie du greffon contre l'hôte chronique et évolution vers une maladie clonale (HPN, syndrome myélodysplasique ou tumeur solide). Dans cette étude, les patients ayant reçu initialement un traitement immunosuppresseur ont une période de dépendance transfusionnelle et une période de toxicité médicamenteuse plus importante et développent plus de maladie clonale. Les patients allogreffés d'emblée peuvent, quant à eux, développer une maladie du greffon contre l'hôte, chronique et invalidante. Ainsi, étant donné les critères choisis, cette étude renseigne davantage sur la morbidité et les effets indésirables des traitements choisis, que sur la qualité de vie auto évaluée par des questionnaires de qualité de vie.

Nous avons choisi dans notre étude de comparer la qualité de vie à long terme rapportée par les patients atteints d'aplasie médullaire sévère, très sévère ou dépendant au support transfusionnel ayant été traités initialement par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques versus ceux

ayant été traités en premier lieu par traitement médicamenteux (immunothérapie par sérum anti lymphocytaire associée à la ciclosporine ou androgènes).

Nous avons également analysé deux objectifs secondaires. Nous avons comparé d'une part la qualité de vie générale de nos patients par rapport à la qualité de vie de la population générale du même âge et d'autre part, nous avons examiné le parcours scolaire de nos patients inclus et ainsi comparé le retentissement scolaire des patients inclus des deux groupes (traitement médical initial versus traitement par allogreffe).

II Matériels et méthodes :

1) Patients :

La population de l'étude comprend tous les enfants atteints d'aplasie médullaire constitutionnelle ou acquise pris en charge au CHU de Rennes dans le service d'hémo-pédiatrie entre janvier 2004 et décembre 2017 et répondant aux critères d'inclusion ci-après.

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, unicentrique, réalisée avec une cohorte rétrospective.

Les critères d'inclusion étaient : un âge inférieur à 18 ans au moment du diagnostic d'aplasie médullaire, un diagnostic d'aplasie médullaire très sévère, sévère ou modérée dépendant du support transfusionnel. Les critères diagnostiques d'aplasie médullaire sévère, et très sévères ont été retenus selon les critères de Camitta, repris par l'EBMT (5 - 6).

Ainsi, selon l'index de Camitta, l'aplasie médullaire est sévère si la richesse médullaire (sur biopsie ostéomédullaire) est à moins de 30% de cellules hématopoïétiques et si en périphérie on retrouve au moins deux lignées atteintes (thrombopénie < 20G/l, neutropénie < 0,5G/l, réticulocytopénie < 60G/l sur automate).

L'EBMT distingue en plus les aplasies médullaires très sévères dont la neutropénie est inférieure à 0,2 G/l.

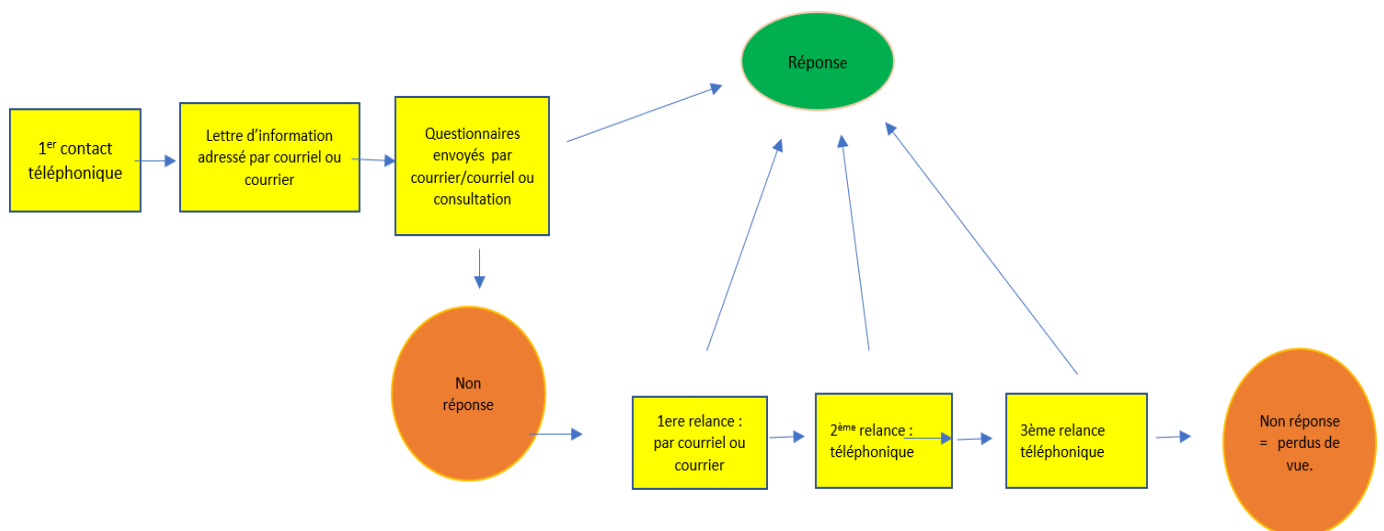
Les critères d'exclusion étaient : refus de participer à l'étude, patient perdu de vue ou patient décédé au moment du recueil de données de l'étude.

La prise en charge pouvait avoir été réalisée en partie dans un autre établissement que le CHU de Rennes (déménagement ou nécessité d'une allogreffe impossible dans certains CHUs) sans pour autant représenter un critère d'exclusion.

2) Méthodes

Les patients âgés de plus de 18 ans au moment du recueil de données ou les responsables légaux des patients mineurs étaient tous joints par téléphone. L'intérêt de l'étude leur était expliqué à l'oral et leur consentement était recueilli. Par la suite, une lettre d'information et de consentement (exemplaire en annexe) leur était envoyée soit par courriel, soit par courrier postal selon leur préférence. Le questionnaire de qualité de vie associé au questionnaire portant sur la scolarité était envoyé soit par courriel, soit par courrier postal (associé à une enveloppe pré timbrée leur permettant de répondre), soit transmis lors d'une de leur consultation de suivi au CHU de Rennes. Une relance par courriel était effectuée dix jours après envoi des questionnaires chez tous les non réponders. En cas de non-retour du questionnaire, deux relances téléphoniques à une semaine d'intervalle ont été réalisées. Les patients n'ayant pas renvoyé le questionnaire après ces trois relances ont été considérés comme perdus de vue.

Figure 2 : Processus de recueil des questionnaires :



3) Considérations éthiques

Cette étude a obtenu un avis favorable du comité d'éthique du CHU de Rennes (avis n°20.103).

4) Objectif principal : comparaison de la qualité de vie auto rapportée « groupe traitement médical d'emblée » versus groupe allogreffe d'emblée, analyse en intention de traiter.

Différents questionnaires ont été utilisés en fonction de l'âge du patient au moment du recueil des données.

A) VSPA (Vécu et Santé perçu de l'Adolescent). (Exemplaire disponible en annexe).

Tous les patients adolescents âgés de 11 à 17 ans au moment du recueil des données ont reçu le questionnaire VSPA. Ce questionnaire, multidimensionnel et auto-administré est validé en France et utilisable en routine (13-14-15). Il est destiné aux adolescents de 11 à 17 ans.

Ce questionnaire comporte quarante questions et étudie six dimensions :

- Bien être psychologique (10 items)
- Energie et vitalité (10 items)
- Amis (6 items)
- Parents (6 items)
- Loisirs (5 items)
- Ecole (3 items).

Chaque item, scoré de 1 à 5, est utilisé selon l'échelle de Likert (selon la réponse du patient : jamais/pas du tout, rarement/un peu, parfois/moyennement, souvent/beaucoup, toujours/énormément). Les scores sont ensuite calculés selon l'algorithme de l'auteur (13), ainsi chaque dimension obtient un score moyen. Les scores étaient ainsi linéairement transformés en une échelle de 0 à 100 avec 0 indiquant la plus mauvaise qualité de vie et 100 indiquant la meilleure qualité de vie. Il est à noter que selon l'auteur, la dimension « bien être psychologique » et le dernier item de la dimension « école » sont scorés de manière inversée (« jamais/pas du tout » étant coté 5 et « toujours/énormément » étant coté 1).

B) VSPA-e (Vécu et Santé Perçue de l'Enfant) (Exemplaire disponible en annexe).

Le questionnaire VSPA-e a été conçu dans un deuxième temps, afin d'évaluer la qualité de vie liée à la santé des enfants plus jeunes (16). Il est adapté aux enfants de 8 à 10 ans et répond aux mêmes objectifs que le VSPA. Cet outil comporte 38 items répartis en 8 dimensions :

- Bien être général (6 items)
- Estime de soi (6 items)
- Travail scolaire (2 items)
- Relations avec le personnel soignant (3 items)
- Famille (7 items)
- Vitalité (5 items)
- Copains (4 items)
- Loisirs (5 items).

Le système de cotation suit le même algorithme que le VSPA, avec un calcul des moyennes des différentes dimensions et une transformation en score global de qualité de vie de 0 à 100.

C) SF-36 (Exemplaire disponible en annexe).

L'échelle générique 36-items Short-Form Health Survey (SF-36), est un auto-questionnaire de qualité de vie applicable à tous les patients adultes, quel que soit leur état de santé, validé en version française (17).

Cet outil comporte 36 questions réparties en 8 dimensions :

- Activité physique (10 items)
- Limitations dues à l'état physique (4 items)
- Limitations dues à l'état psychique (3 items)
- La vitalité (énergie/fatigue) (4 items)
- Santé psychique (5 items)
- Vie et relation avec les autres (2)
- Douleurs physiques (2 items)
- Perception générale de la santé physique et mentale (5 items).

Une neuvième dimension décrit l'évolution de la santé perçue comparée à un an auparavant et ne comporte qu'une seule question. Elle n'est habituellement pas prise en compte dans les études et n'a pas été étudié dans l'étude de validité du SF36 (17).

La cotation du SF36 se réalise selon le même modèle que les questionnaires précédents VSPA et VSPA-E (score moyen pour chaque dimension permettant ensuite d'obtenir un score global de 0 à 100). Les scores de ces questionnaires ont été calculés à l'aide d'un logiciel de cotation du SF36 en ligne (Orthotoolkit).

Les durées de remplissage de ces trois questionnaires sont d'environ 10 minutes chacun.

Une absence de score était assignée si plus de la moitié des items d'une dimension était manquante. Seul un patient n'a pas rempli le questionnaire entièrement (il s'agissait du questionnaire VSPAe) dans notre étude.

5) Evaluation du retentissement scolaire :

Nous avons intégré, dans notre étude, un questionnaire (disponible en annexe) évaluant le retentissement scolaire de la maladie. Ce questionnaire était rempli par les patients majeurs, ou, pour les mineurs, par l'un de leurs parents.

Nous avons utilisé dans ce questionnaire les mêmes critères que ceux utilisés dans une étude récente rennaise (18) s'intéressant au parcours scolaire des survivants de cancers pédiatriques.

Ce questionnaire à réponses courtes, décrit la classe du patient au moment du diagnostic, le redoublement d'une classe au cours du parcours scolaire (avant ou après le diagnostic), la nécessité de bénéficier d'une auxiliaire de vie scolaire (AVS) ainsi que la nécessité de bénéficier d'une classe d'enseignement spécialisée (ULIS, CLIS, SEGPA ou établissement médico éducatif).

Le critère majeur que nous avons retenu pour évaluer le retentissement scolaire de la maladie est le redoublement d'une classe après le diagnostic d'aplasie médullaire.

Secondairement, nous nous sommes également intéressés à une définition plus large des difficultés scolaires incluant au moins un de ces événements après le diagnostic d'aplasie médullaire : redoublement d'une classe, nécessité d'une aide humaine en classe (AVS) ou nécessité de scolarité dans une classe d'enseignement spécialisée.

6) Sélection des témoins

Nous avons comparé les qualités de vie de nos patients à la qualité de vie des enfants, adolescents et adultes de la population générale française.

Pour comparer les enfants et adolescents, nous avons utilisé l'étude de validation des questionnaires VSP-A et VSPA-e (13). Nous avons utilisé la base de données fournie par l'auteur, déjà utilisée dans la littérature (19). Nous disposions alors des résultats de ces mêmes questionnaires chez plusieurs centaines d'enfants et d'adolescents français exempts de toute pathologie aigue ou chronique.

Pour comparer les adultes inclus à une population d'adultes témoins, nous avons utilisé l'étude de validité du questionnaire SF36 (17). Cette étude nous a ainsi décrit les résultats des huit dimensions du questionnaire dans une population de plus de deux cent adultes français, sans problèmes particuliers de santé.

7) Statistiques

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de la manière suivante : pour mettre en évidence une différence d'une quantité de 15 par rapport à une moyenne de qualité de vie de 60 +/- 15, avec un risque alpha de 0,05 en situation unilatérale, et une puissance de 80%, un effectif de 26 patients était nécessaire.

Les variables qualitatives ont été décrites avec des pourcentages, les variables quantitatives ont été décrites avec une moyenne et un écart type.

Pour la comparaison, les tests ont été réalisés avec le seuil de significativité classiquement utilisé de $p < 0,05$. Les moyennes des deux échantillons ont été comparées avec le test non paramétrique de Mann Whitney.

Pour comparer une moyenne de qualité de vie observée dans notre échantillon de taille inférieur à 30 sujets, à une qualité de vie « théorique » obtenue par les données de la littérature chez des sujets exempts de pathologies particulières, le test T pour échantillon unique a été utilisé.

Le test exact de Fisher, adapté aux petits échantillons, a été utilisé pour comparer deux pourcentages.

Pour notre analyse statistique nous avons utilisé les logiciels Excel 2005®, le logiciel R® et le site internet BiostaTGV disponible sur www.biostatgv.sentiweb.fr.

III Résultats

1) Caractéristiques de la population

Au total, 35 enfants ont été pris en charge dans le service d'hématologie pédiatrique du CHU de Rennes pour une aplasie médullaire entre janvier 2004 et décembre 2017. Vingt et un enfants (60%) ont reçu initialement un traitement immunosuppresseur, 14 enfants (40%) ont été allogreffés d'emblée. Cinq de ces 35 patients (14%) étaient décédés au moment du recueil de données (3 dans le groupe traitement médical initial et 2 dans le groupe allogreffe d'emblée).

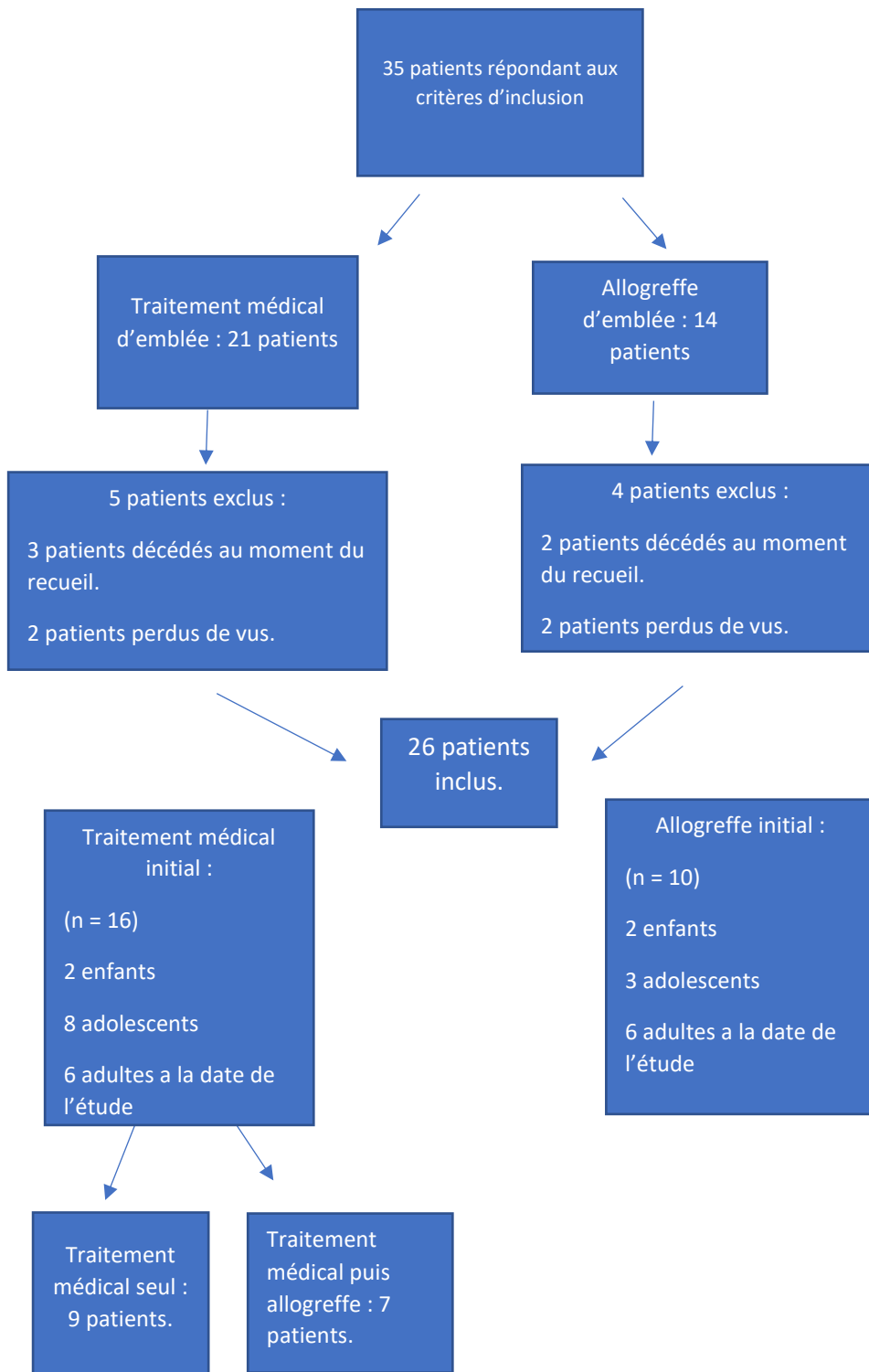
Les trois patients décédés dans le groupe « traitement médical d'emblée » avaient reçu ultérieurement une allogreffe issue de sang placentaire pour deux d'entre eux et une allogreffe de MO (Moelle Osseuse) phéno-identique pour le troisième à la suite de l'échec du traitement médical seul. Les deux patients décédés et ayant bénéficié d'une allogreffe d'emblée avaient eu une allogreffe de sang placentaire.

Quatre patients ont été perdus de vue. Parmi ces 4 patients, 2 patients appartenaient au groupe allogreffe (16,7% des 12 patients vivants) et 2 patients appartenaient au groupe traitement médical (11,1% des 18 patients vivants).

Finalement 30 patients remplissaient les critères de l'étude. Le taux de réponse à notre questionnaire a été de 86,7% soit 26 patients.

La population de l'étude est composée de 13 filles et 13 garçons, d'âge moyen au moment du diagnostic de 7,6 ans et d'âge moyen au moment de l'enquête 16,3 ans avec un recul moyen de 8,8 années. Seize enfants appartiennent au groupe traitement médical et dix au groupe allogreffe d'emblée. (Figure 3)

Les caractéristiques de ces 26 patients sont résumées dans le tableau 1. Il n'y a pas de différence statistique entre les deux groupes sur les critères étudiés.

Figure 3 : Diagramme de flux

Dans le groupe traitement médical initial, 2 patients (12,5%) ont reçu des androgènes et 14 patients (87,5%) ont reçu un traitement par sérum anti lymphocytaire et ciclosporine.

Sept patients (43,7%) inclus dans le groupe traitement médical initial, ont rechuté et ont donc reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans un deuxième temps. Cette greffe était issue de MO phénoïdétique HLA compatible 10/10 non apparentée pour 5 enfants (71,4%) et issue de sang placentaire (compatibilité HLA 5/6 pour l'un et double greffe de cordon HLA 7/10 et 8/10 pour l'autre) pour 2 (28,6%) des enfants.

Dans le groupe allogreffe d'emblée, 7 enfants (70%) ont bénéficié d'une allogreffe génoidentique issue de MO, un enfant (10%) a reçu une greffe de sang placentaire de compatibilité HLA 6/6 et 2 enfants (20%) ont eu une allogreffe de MO phéno-identique HLA compatible 10/10 non apparentée.

Les participants âgés de moins de 11 ans ont reçu le questionnaire VSPAe. Les adolescents de plus de 11 ans ont reçu le questionnaire VSPA et les adultes majeurs ont reçu le questionnaire SF36.

Il faut noter que nous avons inclus deux participants âgés de 7 ans et demi dans le groupe « enfants » (questionnaire VSPAe initialement validé pour les 8 – 10 ans).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients (n = 26)

Caractéristiques	Groupe Traitement médical n = 16(%)	Groupe Allogreffe d'emblée n = 10(%)	
Garçon	9 (56,2)	6 (60)	p > 0,9
Fille	7 (43,7)	4 (40)	p > 0,9
Recul (moyenne, années)	8,5 +/- 4,2	9,4 +/- 3,9	p = 0,45
Age au diagnostic (moyenne, années)	8 +/- 4,3	6,6 +/- 4,0	p = 0,56
Aplasie médullaire acquise	14 (87,5)	6 (60)	p = 0,16
<i>Aplasie médullaire idiopathique</i>	12 (75)	5 (50)	p = 0,23
<i>Liée à Hémoglobinurie Paroxystique nocturne (HPN)</i>	1 (6,2)	1 (10)	p > 0,9
<i>Syndrome aplasie/hépatite</i>	1 (6,2)	0 (0)	P > 0,9
Aplasie médullaire constitutionnelle	2 (12,5)	4 (40)	p = 0,16
<i>Maladie de Fanconi</i>	2 (12,5)	1 (10)	p > 0,9
<i>Téломéropathie</i>	0 (0)	2 (20)	p = 0,14
<i>Amégacaryocytose congénitale (AMC)</i>	0 (0)	0 (0)	p = 1
<i>Autres</i>	0 (0)	1 (10)*	p = 0,38
Age au recueil (moyenne, années)	16,5 +/- 5,5	16,0 +/- 6,0	p = 0,89

Sévérité de la maladie			
<i>Modérées, dépendant aux transfusions</i>	5 (31,2)	1 (10)	p = 0,35
<i>Sévères</i>	10 (60)	8 (80)	p = 0,42
<i>Très Sévères</i>	1 (6,2)	1 (10)	p > 0,9
Questionnaires utilisées/âge :			
VSPAe	2 (12,5)	2 (20)	p = 0,63
VSPA	8 (50)	3 (30)	p = 0,43
SF36	6 (37,5)	5 (50)	p = 0,69

* = syndrome SAMD9L lié à une monosomie 7.

Les valeurs des p sont arrondies à 10^{-2} .

2) La qualité de vie auto rapportée par les patients allogreffés d'emblée est significativement plus élevée que celle des patients ayant eu un traitement initial médical.

A) Objectif principal sur le score de moyenne globale de qualité de vie.

La moyenne des scores globaux de qualité de vie (linéarisé sur une échelle de 0 à 100, comme décrit précédemment) du groupe « traitement médical d'emblée » est de 63,8 +/- 14,5 alors qu'elle est de 80,2 +/- 11,7 pour le groupe « allogreffe d'emblée » (p= 0,008).

Nous avons ensuite comparé au sein du groupe « Traitement médical initial », les patients n'ayant eu qu'un traitement médical ($n = 9$) et les patients ayant eu un traitement médical suivi d'une allogreffe (après échec ou rechute du traitement médical seul) ($n = 7$). Les scores globaux de qualité de vie de ces deux sous-groupes ne sont pas statistiquement différents. En effet, la moyenne du sous-groupe « traitement médical seul » est de 59.8 ± 12.7 versus 68.9 ± 15 dans le groupe « traitement médical + allogreffe », $p = 0.35$.

B) Analyse de chaque dimension :

a) Enfants/Adolescents

Du fait des faibles effectifs dans chaque groupe, nous avons choisi de détailler les différentes dimensions en regroupant les populations enfants et adolescents afin d'obtenir un plus grand échantillon.

En regroupant les adolescents et les enfants, notre population est composée de quinze patients : cinq patients dans le groupe allogreffe d'emblée et dix patients dans le groupe traitement médical initial.

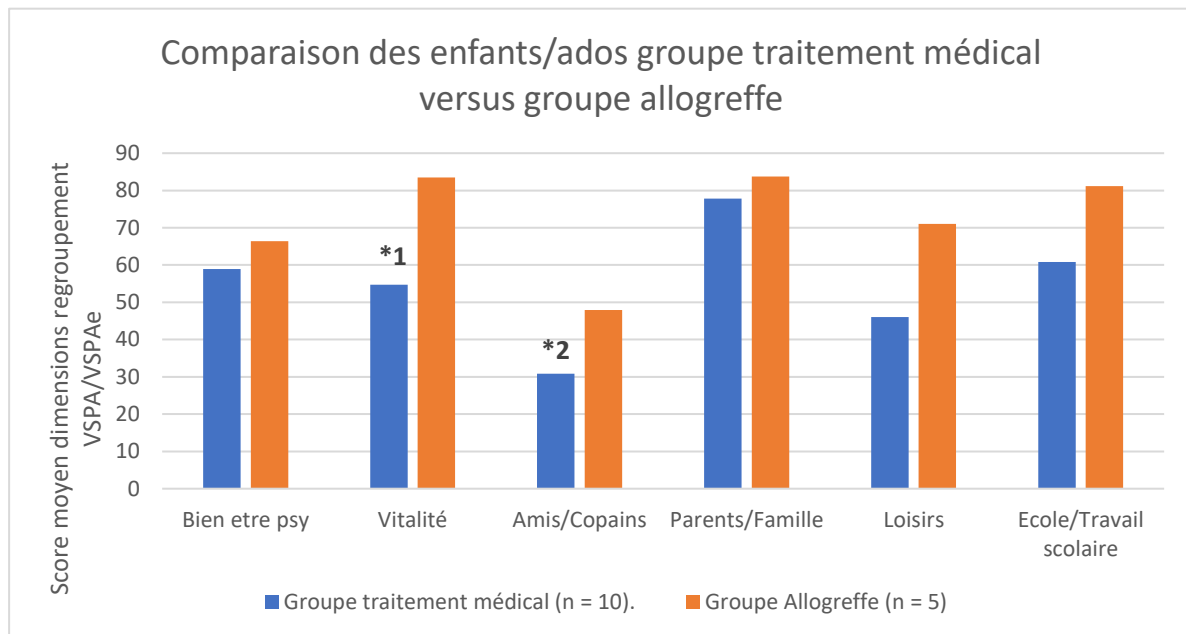
Tableau 2 : Regroupement des dimensions du VSPA et VSPAe

VSPAe		VSPA	Regroupé sous
Bien être général (6 items) Estime de soi (6 items)	↔	Bien être psychologique (10 items)	Bien être psy
Vitalité (5 items)	↔	Energie et vitalité (10 items)	Vitalité/Energie
Copains (4 items)	↔	Amis (6 items)	Amis/Copains
Famille (7 items)	↔	Parents (6 items)	Parents/Famille
Loisirs (5 items)	↔	Loisirs (5 items)	Loisirs
Travail scolaire (2 items)	↔	Ecole (3 items)	Ecole/Travail scolaire

Nous avons volontairement exclu de l'analyse des différentes dimensions des questionnaires l'aspect « Relations avec le personnel soignant » évalué dans le VSPAe, car il n'existe pas de dimension correspondante logique dans le VSPA.

On observe ainsi que le score de la dimension « Vitalité/Energie » est significativement plus élevé chez les patients allogreffés d'emblée versus les patients traités médicalement initialement : 83,5 +/- 9,4 versus 54,7 +/- 13,3, p 0,005. (tableau 3) sans qu'il n'y ait de différence significative pour les autres dimensions entre les 2 groupes.

Figure 4 : Dimensions qualité de vie groupe traitement médical versus groupe allogreffe, cohorte enfants/adolescents



*1= $p < 0,05$ selon test de Mann Whitney

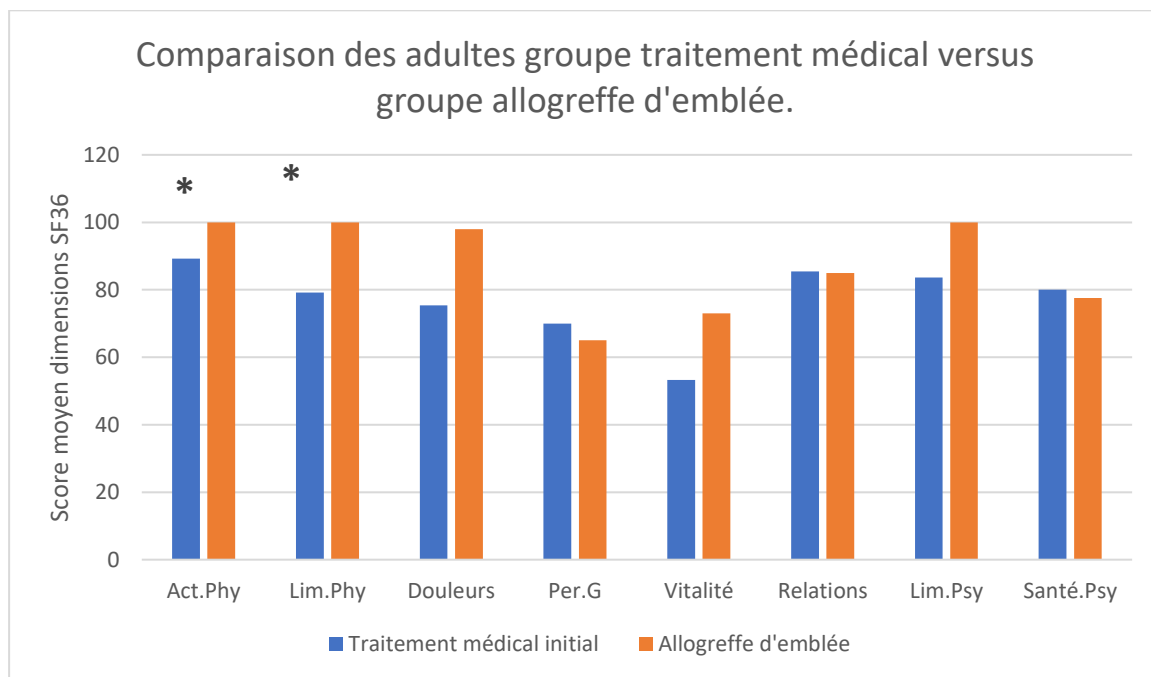
*2 = p compris en 0,05 et 0,1 (tendance statistique).

	Groupe traitement médical (n = 10)			Groupe allogreffe (n = 5)			
VSPA/VSPAe	Moy +/- ET	Min	Max	Moy +/- ET	Min	Max	p
Bien être psy	58.9 +/- 24.3	2.5	87.5	66.4 +/- 22.5	27.5	89.53	0,71
Vitalité/Energie	54.7 +/- 13.3	37.5	75	83.5 +/- 9.4	75	100	0,005
Amis/Copains	30.8 +/- 20.8	6.25	83	47.9 +/- 15.5	31.25	75	0,06
Parents/Famille	77.8 +/- 24.2	8.25	100	83.7 +/- 15.1	60.5	100	0,95
Loisirs	46 +/- 30.2	0	100	71.0 +/- 28.7	30	100	0,20
Ecole/Travail scolaire	60.8 +/- 21.1	25	100	81.2 +/- 20.7	50	100	0,15

b) Adultes

Notre population est composée de onze adultes : cinq dans le groupe allogreffe d'emblée et six dans le groupe traitement médical initial. Les scores des dimensions « Activités physiques » et « Limitations dues à l'état physique » sont significativement plus élevés dans le groupe allogreffe d'emblée que dans le groupe traitement médical initial : respectivement 100 +/- 0 versus 89,2 +/- 12,7 ($p = 0,04$) et 100 +/- 0 versus 79,2 +/- 17,2 ($p = 0,04$). Il n'a pas de différence significative entre les 2 groupes sur les autres dimensions étudiées.

Figure 5 : Dimensions qualité de vie groupe traitement médical versus groupe allogreffe, cohorte adulte



- = $p < 0,05$ selon test Mann Withney

Légendes : Act.Phy : activité physique (10 items), Lim.Phy : Limitations dues à l'état physique (4 items), Douleurs : douleurs corporelles (2 items), Per.G : perception générale liée à la santé physique et mentale (5 items), Vitalité : Energie/vitalité (4 items), Relations : Vie et relations avec les autres (2 items), Lim.Psy : Limitation dues à l'état psychique (3 items), Santé psy : santé psychique (5 items).

	Traitement médical (n = 6)			Allogreffe (n = 5)			
SF36	Moy +/- ET	Min	Max	Moy +/- ET	Min	Max	p
Act.Phy	89,2 +/- 12,7	65	100	100 +/- 0	100	100	0,04
Lim.Phy	79,2 +/- 17,2	50	100	100 +/- 0	100	100	0,04
Douleurs	75,4 +/- 24,8	45	100	98 +/- 4,0	90	100	0,2
Per.G	70 +/- 18,5	50	100	65 +/- 30,8	15	100	> 0,9
Vitalité	53,3 +/- 12,5	30	70	73 +/- 15,5	55	95	0,1
Relations	85,4 +/- 23,3	37.5	100	85 +/- 14,6	62.5	100	> 0,9
Lim.Psy	83,6 +/- 25,3	33.3	100	100 +/- 0	100	100	0,2
Santé.psy	80 +/- 11,8	68	100	77,6 +/- 10,0	68	96	0,7

3) La moyenne de qualité de vie des patients atteints d'aplasie médullaire est équivalente à celle de la population témoin du même âge.

A) Les enfants (8-10 ans) atteints rapportent un bien être général supérieur à celui des témoins du même âge.

663 enfants ont constitué la population témoin ayant validé le questionnaire VSPA-e. Il s'agit d'une population d'enfants sans problème de santé particulier, scolarisée dans les écoles publiques du département des Bouches-du-Rhône (13) (19).

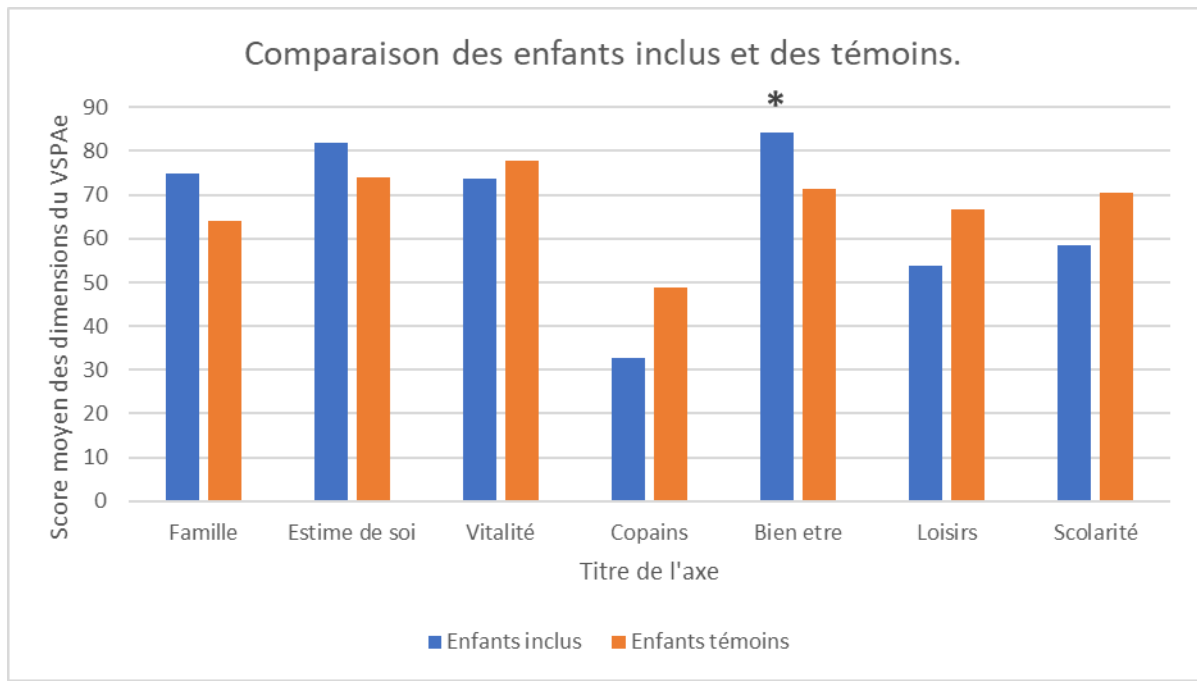
Notre population incluse est composée de quatre enfants, d'âge moyen 9,1 ans.

Le score global de qualité de vie des enfants (QDVe global) inclus dans notre étude était non statistiquement différente de celui de la population témoin : 68.22 +/- 7.9 versus 67.5 +/- 12.9, $p = 0,88$. En s'intéressant aux différentes dimensions du questionnaire, le score de dimension « bien être général » était supérieur chez les enfants inclus comparé aux témoins : 84.31 +/- 3.5 versus 71.4 +/- 17.9, $p = 0.008$.

Les scores des autres dimensions étaient comparables.

La dimension « relation avec les professionnels de santé » n'a pas été étudiée chez la population témoin.

Figure 6 : Dimensions qualité de vie population de l'étude versus population témoin, cohorte enfant



* = $p < 0,05$ selon test de MannWithney

	Enfants inclus (n = 4)			Enfants témoins (n = 663)		
VSPAe	Moy +/- ET	Min	Max	Moy +/- ET	T	p
Famille	74.9 +/- 10.2	60.5	89.25	63.9 +/- 22.1	1.88	0.16
Estime de soi	81.94 +/- 14.2	62.5	95.82	73.9 +/- 21.1	3.81	0.06
Vitalité	73.75 +/- 21.6	40	100	77.7 +/- 18.1	-0.32	0.77
Copains	32.81 +/- 25.9	6.25	75	48.7 +/- 26.0	-1,06	0.37
Bien être	84.31 +/- 3.5	79	87.5	71.4 +/- 17.9	6.34	0.008
Loisirs	53.8 +/- 15.6	40	80.2	66.7 +/- 20.4	-1.43	0.25
Scolarité	58.33 +/- 23.5	25	75	70.4 +/- 24.2	-0.72	0.54
QDVe global	68.22 +/- 7.9	57	78.25	67.5 +/- 12.9	0.16	0.88

B) Les adolescents atteints souffrent du manque d'échange avec leurs amis par rapport aux témoins mais sont plus proches de leurs parents

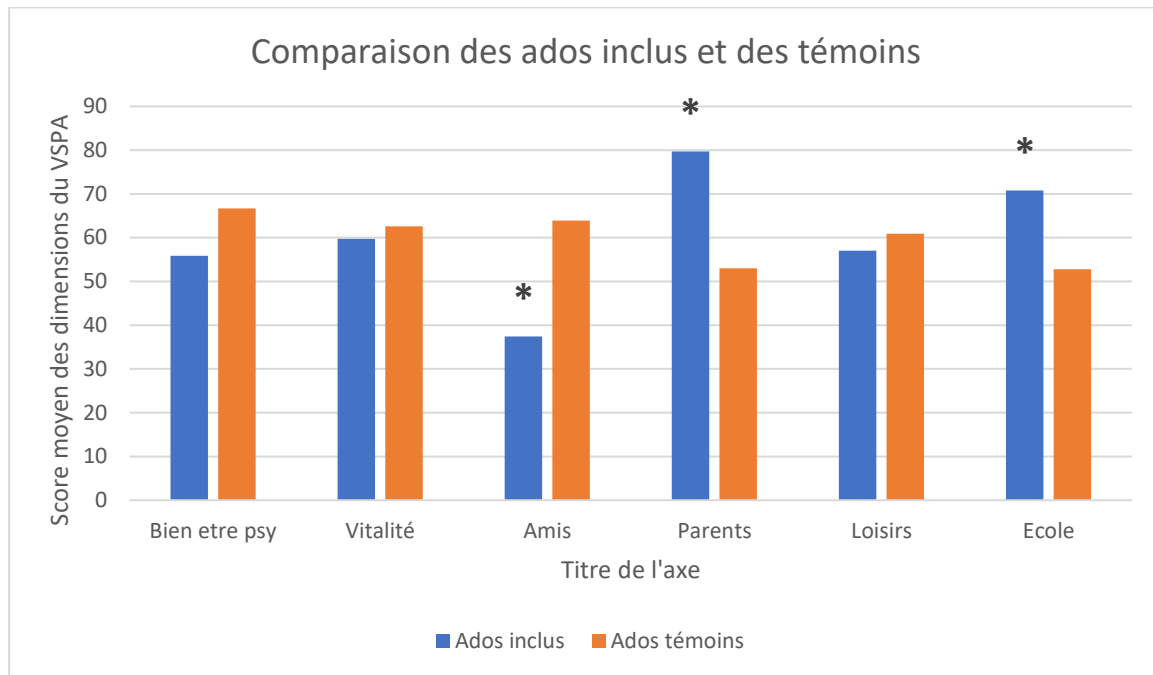
1057 adolescents exempts de toute pathologie aigue ou chronique ont constitué la population témoin ayant permis de valider le questionnaire VSPA (13) (19). Ces adolescents étaient issus des collèges et lycées publics du département des Bouches-du-Rhône. L'âge moyen de ces adolescents est de 14,8 ans.

Notre population incluse comporte 11 adolescents, d'âge moyen 14,4 ans.

Le score global de qualité de vie (QDVA global) des adolescents de 11 à 17 inclus dans notre étude est comparable à celle des témoins du même âge : 59.5 +/- 15.2 versus 60.0 +/- 13.3 p = 0.91.

Cependant, en détaillant chaque dimension, le score de la dimension « Relation avec les amis » était plus faible chez les sujets inclus que chez les témoins (37.82 +/- 19.3 versus 63.9 +/- 23.2, p 0.002). Les scores des dimensions « Relations avec les parents » et « Ecole/scolarité » sont eux, supérieurs dans la population étudiée versus la population témoin (respectivement 81.56 +/- 25.67 versus 53.0 +/- 26.8 p 0.004 pour la dimension Parents et 68.9 +/- 23.3 versus 52.8 +/- 23.8 p 0.04 pour la dimension Ecole).

Figure 7 : Dimensions qualité de vie population de l'étude versus population témoin, cohorte des adolescents



* = $p < 0,05$ selon test de Mann Whitney

	Ados inclus (n = 11)			Ados témoins (n = 1057)		
VSPA	Moy +/- ET	Min	Max	Moy +/- ET	T	p
BE psy	53.3 +/- 23.82	2.5	82.5	66.7 +/- 22.9	-1.46	0.18
Vitalité	60.9 +/- 16.2	37.5	87.5	62.6 +/- 21.2	-0.35	0.74
Amis	37.82 +/- 19.3	12.5	83	63.9 +/- 23.2	-4.48	0.002
Parents	81.56 +/- 25.67	8.25	100	53.0 +/- 26.8	3.7	0.004
Loisirs	54.5 +/- 37.9	0	100	60.9 +/- 25.2	-0.55	0.59
Ecole	68.9 +/- 23.3	33.25	100	52.8 +/- 23.8	2.3	0.04
QDVA global	59.51 +/- 15.2	33.29	80.83	60.0 +/- 13.3	0.01	0.91

C) Les adultes inclus présentent des scores de « santé psychique » et « activité physique » supérieurs à ceux des témoins adultes.

La population témoin adulte incluse est composée de 209 adultes français, représentatif de la population française (20).

Notre population incluse comporte 11 adultes.

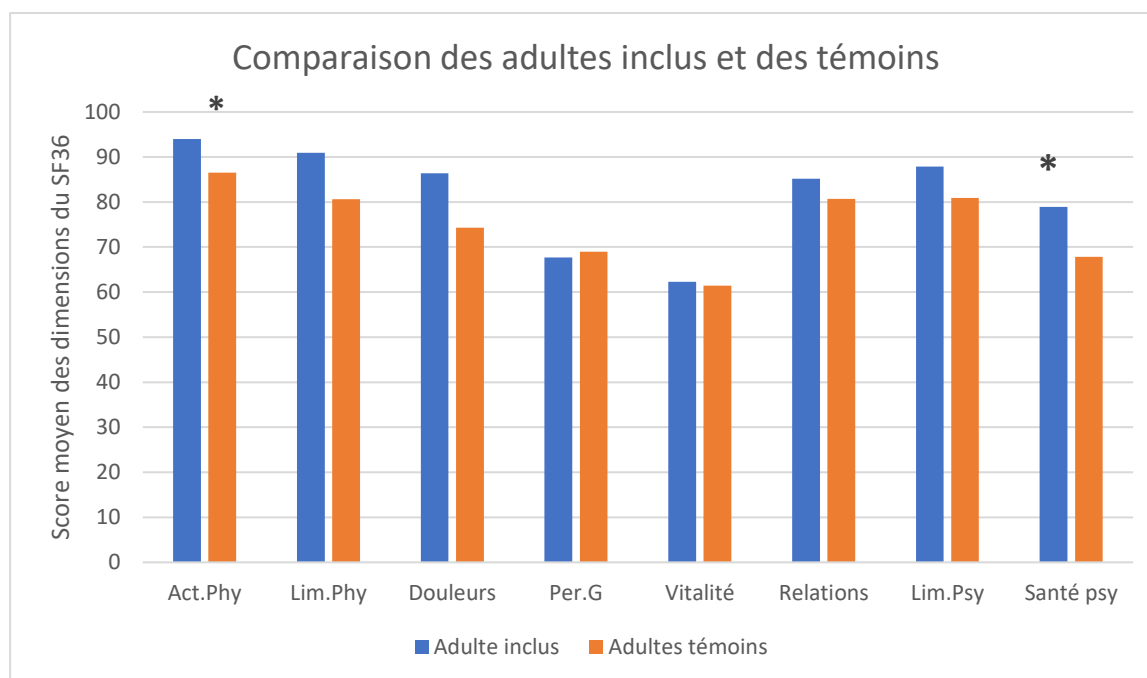
Le score global de qualité de vie des adultes (QDV global) inclus dans notre étude n'est pas statistiquement différent du score global des adultes témoins, respectivement 81,4 +/- 10,4 versus 75,1 +/- 7,9, p 0,09.

La moyenne du score de la dimension « santé psychique » est significativement plus élevée dans la population incluse que dans la population témoin (80,9 +/- 11,9 versus 67,8 +/- 19,7, p 0,01).

La moyenne du score de la dimension « activité physique » est également plus élevée chez les adultes inclus que dans la population témoin (94,0 +/- 10,8 versus 86,5 +/- 19,7 p 0,02).

Les moyennes des six autres dimensions sont comparables entre le groupe inclus et le groupe témoin.

Figure 8 : Dimensions qualité de vie population de l'étude versus population témoin, cohorte adulte



• = p < 0,05 selon test de Mann Whitney

	Adultes inclus (n = 11)			Adultes témoins (n = 209)		
<u>SF36</u>	Moy +/- ET	Min	Max	Moy +/- ET	T	P
Act.Phy	94,0 +/- 10,8	65	100	86,5 +/- 19,7	2,56	0,02
Lim.Phy	90,9 +/- 16,1	50	100	80,6 +/- 33,6	1,7	0,1
Douleurs	86,4 +/- 20,4	45	100	74,3 +/- 25,2	1,52	0,2
Per. G	67,7 +/- 25,0	15	100	69,0 +/- 20,9	-0,38	0,7
Vitalité	62,3 +/- 17,1	30	95	61,4 +/- 20,3	-0,13	0,9
Relations	85,2 +/- 19,8	37,5	100	80,7 +/- 22,9	0,72	0,5
Lim.Psy	87,9 +/- 25,7	33,3	100	80,9 +/- 34,1	0,86	0,4
Santé.psy	78,9 +/- 11,0	68	100	67,8 +/- 19,7	3,17	0,01
QDV global	81,4 +/- 10,4	62,97	98,8	75,1 +/- 7,9	1,88	0,09

4) Le parcours scolaire des patients atteints d'aplasie médullaire n'est pas impacté par le type de traitement de 1ère ligne.

Vingt-quatre patients (ou parents de patients) ont répondu au questionnaire concernant le parcours scolaire soit un taux de réponse de 80%, incluant 15 patients dans le groupe « traitement médical initial » et 9 patients dans le groupe « allogreffe ».

Au diagnostic d'aplasie médullaire, 2 patients n'étaient pas encore scolarisés. Six patients étaient dans une classe de maternelle, 11 patients étaient dans une classe de primaire, 4 patients étaient au collège et une patiente était au lycée (en classe de seconde).

Au total, après le diagnostic de la maladie, 7 patients (29,2%) ont redoublé une classe, 6 patients (25%) ont bénéficié d'une aide humaine en classe, type auxiliaire de vie scolaire et 3 patients (16,7%) ont été orientés vers une classe d'enseignement spécialisée pendant au moins une année scolaire (CLIS, ULIS ou SEGPA ou orientation vers un établissement du secteur médico-social).

A titre de comparaison, selon l'enquête du Programme International pour le Suivi des Acquis des élèves (enquête PISA) (21), en 2012, 28% des élèves français âgés de 15 ans déclaraient avoir redoublé au moins une fois.

A noter qu'une patiente incluse avait redoublé une classe avant le diagnostic d'aplasie médullaire, et un patient a sauté une classe après le diagnostic d'aplasie médullaire.

Les patients inclus dans le groupe « traitement médical initial » et ceux inclus dans le groupe « allogreffe d'emblée » ont un taux de redoublement après diagnostic comparable, respectivement 26,6% et 33,3%, $p > 0,9$ - OR 0,73 (IC 0,08 – 6,8).

Au total, 9 patients, soit 43% des patients inclus, ont soit redoublé une classe, soit bénéficié d'une AVS ou d'une classe d'enseignement spécialisé au cours de leur parcours scolaire, après le diagnostic d'aplasie médullaire.

Les patients inclus dans le groupe « traitement médical initial » et ceux inclus dans le groupe « allogreffe d'emblée » ont un taux d'événements liés aux difficultés scolaires comparables, respectivement 40% et 33,3%, $p > 0,9$ OR 1,3 (IC 0,18 – 11,44).

IV Discussion

Cette étude démontre une qualité de vie à long terme supérieure chez les patients ayant été initialement traités par allogreffe d'emblée par rapport aux patients ayant été traités par traitement médical initial. Les résultats de cette étude soulignent également la bonne qualité de vie des patients ayant eu une aplasie médullaire à l'âge pédiatrique, comparable à la qualité de vie de la population française d'âge similaire. Enfin, on n'observe pas d'effet du traitement initial choisi sur le parcours scolaire.

Notre étude est originale car elle se focalise sur la qualité de vie, critère d'évaluation dorénavant majeur des maladies chroniques et des cancers. En effet, ces deux dimensions, qualité de vie et parcours scolaire, ont été largement étudiés chez les enfants survivants de leucémies aiguës dans la cohorte LEA (18)(22-23) mais pas, à notre connaissance, dans l'aplasie médullaire.

Les progrès thérapeutiques ont transformé le pronostic des enfants et adolescents atteints d'aplasie médullaire rendant pertinent l'étude des effets secondaires tardifs des traitements dont le retentissement scolaire susceptible d'impacter la qualité de vie à long terme de ces patients et leur insertion sociale.

Nous avons donc également choisi de détailler dans notre étude le parcours scolaire de nos patients. Nous avons évalué ce parcours scolaire sur des critères reproductibles (redoublement, nécessité d'une aide à l'intérieur de la classe ou d'une structure d'enseignement spécialisé). Ces critères avaient également été utilisés dans une étude française récente menée par notre équipe s'intéressant au retentissement scolaire des enfants ayant eu une leucémie dans l'enfance (étude issue de la cohorte LEA) (18). En effet, limiter le retentissement scolaire d'une maladie grave nous paraît être un enjeu majeur. L'école constitue à la fois un lieu d'apprentissage essentiel pour la vie future mais aussi un lieu de socialisation et de reconstruction de l'image de soi (24).

Le résultat principal de cette étude concorde avec les données de la littérature sur la tolérance des deux options thérapeutiques, allogreffe versus traitement médicamenteux. En effet, Violler et al. (11) dans son étude conclut à une moindre morbidité en termes de toxicité médicamenteuse, durée de dépendance transfusionnelle et évolution vers une maladie clonale chez les patients allogreffés d'emblée. Le PNDS mis à jour en 2019 (1) recommande sur des critères d'efficacité hématologique de discuter l'allogreffe phénoïdétique 10/10 en première intention chez le sujet de moins de 18 ans sans pour autant trancher complètement vers cette

option. Le PNDS souligne aussi que si un traitement médicamenteux par SAL et ciclosporine est réalisé chez l'enfant, une évaluation précoce à 3 mois est importante afin de décider rapidement d'une allogreffe phénoïdétique si échec. Les données de notre étude appuient cette nouvelle prise en charge et pourraient même constituer un argument supplémentaire pour recommander le choix d'une greffe géno mais aussi phénoïdétique d'emblée comme approche systématique.

Concernant l'objectif secondaire qui consistait à comparer la qualité de vie de nos anciens patients à la qualité de vie dans la population française d'âge similaire, nous avons utilisé un questionnaire validé et utilisé en hémato-pédiatrie, notamment, pour évaluer la qualité de vie au long terme des adultes ayant eu un cancer pédiatrique (25). Nos résultats montrent une qualité de vie rapportée par les patients ayant eu une aplasie médullaire dans l'enfance, comparable à celle rapportée par la population générale, dans les trois tranches d'âges étudiées. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans les études évaluant la qualité de vie des enfants survivants de leucémies aiguës dans la tranche d'âge pédiatrique (22). Cependant, nos résultats diffèrent des résultats issus de la cohorte LEA puisque les adultes inclus dans notre étude présentent également une qualité de vie équivalente à la population générale adulte.

Cette qualité de vie des anciens patients, malgré les séquelles éventuelles peut témoigner d'une plus grande relativité des anciens malades aux événements du quotidien. On retrouve en effet cette notion « d'acquisition d'une compétence » et de « mobilisation de la maladie comme ressource au quotidien » dans la littérature sociologique, notamment chez les adultes guéris d'un cancer pédiatrique. (26). Ceci peut permettre d'expliquer les scores des dimensions « bien être général » dans le VSPA-e et « santé psychique » dans le SF36.

Il est nécessaire d'évoquer les limites présentées par cette étude. La principale limite de cette étude est le faible effectif de notre cohorte, inhérent à la rareté de cette pathologie (dix fois moins fréquente que la leucémie aigüe) mais aussi au caractère uni centrique de notre étude qui a cependant permis que tous les patients inclus aient bénéficié d'une même prise en charge stéréotypée. Cette cohorte de faible effectif ne nous a pas permis de distinguer les enfants et adolescents pour notre analyse du critère de jugement principal. Notre étude pose néanmoins les jalons pour une étude multicentrique nationale.

Enfin, afin de ne pas multiplier les tests statistiques et donc de ne pas en diminuer la fiabilité pour de petits effectifs, nous n'avons pas réalisé d'analyse en multivarié afin d'évaluer d'autres facteurs pronostiques de la qualité de vie à long terme que la stratégie thérapeutique initialement

choisie. Nous pouvons cependant souligner que les caractéristiques de nos deux groupes sont comparables. Dans une étude à plus grande échelle, il faudrait probablement différencier les aplasies acquises des aplasies constitutionnelles car le traitement immunosuppresseur par SAL et ciclosporine n'est pas un traitement de choix de l'aplasie médullaire constitutionnelle.

Enfin, nous n'avons pas comparé les performances scolaires de nos patients avec celles de leurs fratries, comme ceci a été fait pour comparer le devenir scolaire des survivants de cancer (18). Ceci peut constituer une limite à notre étude, compte tenu du rôle central joué par la famille, l'éducation et la position sociale des parents dans la réussite scolaire des enfants (27).

V Conclusion

La qualité de vie à long terme estimée par des auto-questionnaires et le parcours scolaire ne diffère pas entre la population des patients ayant eu une aplasie médullaire dans l'enfance et une population témoin sans antécédents particuliers.

En revanche, la qualité de vie à long terme des patients ayant eu une aplasie médullaire pédiatrique est meilleure chez les patients ayant été allogreffés d'emblée comparés à ceux ayant reçu un traitement médical initial. Ces données confortent les nouvelles recommandations du PNDP de faciliter l'allogreffe de MO phéno-identique avant 18 ans en l'absence de donneur de géno-identique et de rediscuter avant 6 mois l'allogreffe de MO en cas de non réponse au traitement médical.

D'autres études, incluant plus de patients et donc multicentriques sont nécessaires afin d'évaluer d'autres facteurs pronostiques potentiellement confondant de la qualité de vie à long terme de ces patients tels que l'âge au moment du diagnostic, le sexe, la sévérité de la maladie, ou le type d'aplasie acquise ou constitutionnelle.

VI Références bibliographiques

1. Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. 2019 July. 98p.
2. Young, N. Aplastic anemia. The New England journal of medicine. 2018 Oct;379(17):1643-56.
Disponible sur <https://doi.org/10.1056/NEJMra1413485>.
3. Young N, D Kaufman. The Epidemiology of Acquired Aplastic Anemia. Haematologica 2008 Apr;93(4):489-92.
Disponible sur <https://doi.org/10.3324/haematol.12855>.
4. Rovó A, Tichelli A, Dufour C, SAA-WP EBMT. Diagnosis of Acquired Aplastic Anemia. Bone Marrow Transplantation. 2013 Feb;48(2):162-67.
Disponible sur <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.230>.
5. Bacigalupo A, Hovv 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 SAA Working Party. British Journal of Haematology 1988 Oct;70(2):177-82.
Disponible sur <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1988.tb02460.x>.
6. Mialou V, Leblanc T. Recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des aplasies médullaires acquises de l'enfant. Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique 2013 Oct 1(2): 65-71.
Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.oncohp.2013.07.001>.

7. Townsley D, Bogdan D, Delong L, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *The New England Journal of Medicine*. 2016 May;374(20): 1922-31.
Disponible sur <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515319>.

8. Jeong DC, Chung NG, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, et al. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. *Haematologica* 2014 Apr;99(4): 664-71.
Disponible sur <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.089268>.

9. Lengline E, Drenou B, Peterlin P, Tournilhac O, Abraham J, Berceanu A et al. 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): 212-20.
Disponible sur : <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.176339>.

10. Marsh JC. Results of Immunosuppression in Aplastic Anaemia. *Acta Haematologica* 2000;103(1): 26-32.
Disponible sur <https://doi.org/10.1159/000041001>.

10. Rogers Z, Nakano T, Olson T, Bertuch A, Wang W, Gillio G, et al. Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study. *Haematologica*. 2019 Oct;104(10): 1974-83.
Disponible sur <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.206540>.

11. Viollier R, Passweg J, Gregor M, Favre G, Kahne T, Nissen C, et al. Quality-Adjusted Survival Analysis Shows Differences in Outcome after Immunosuppression or Bone Marrow Transplantation in Aplastic Anemia. *Annals of Hematology*. 2005 Jan;84(1): 47-55.
Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/s00277-004-0930-3>.

12. Zhu Y, Qingyan G, Jing H, Xu L, Dongrui G, et Fengkui Z. Allo-HSCT compared with BMC Immunology. 2020 March 6; 21.

Disponible sur : <https://doi.org/10.1186/s12865-020-0340-x>.

13. Simeoni MC, Auquier P, Antoniotti S, Sapin C, San Marco JL. Validation of a French Health-Related Quality of Life Instrument for Adolescents: TheVSP-A. Quality of Life Research. 2000 May; 9(4): 393-403.

Disponible sur : <http://www.jstor.org/stable/4038030>.

14. Sapin C, Simeoni MC, El Khammar M, Antoniotti S, et al. Reliability and validity of the VSP-A, a health-related quality of life instrument for ill and healthy adolescents. Journal of Adolescent Health. 2005 May;36(4):327–336.

Disponible sur : DOI: [10.1016/j.jadohealth.2004.01.016](https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2004.01.016).

15. Simeoni MC, Sapin C, Antoniotti S, Auquier P. Health related quality of life reported by french adolescent: a predictive approach to health status?. J Adolescent Health. 2001 Apr;28(4):288-294.

Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S1054-139X\(00\)00198-1](https://doi.org/10.1016/S1054-139X(00)00198-1).

16. Auquier P, Clement A, Sapin C, El Khammar M, San Marco JC, Simeoni MC. Development, Validation of HRQL Measurement in Children: VSP-AE. Quality of Life Research. 2001 May;10(3) :268.

17. Leplège, A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: Translation, Cultural Adaptation and Preliminary Psychometric Evaluation. Journal of Clinical Epidemiology. 1998 Nov;51(11): 1013-23.

Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00093-6](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00093-6).

18. Bonneau J, Berbis J, Michel G, Vercasson C, Bertrand Y, Ansoborlo S et al. Adolescence and Socioeconomic Factors: Key Factors in the Long-Term Impact of Leukemia on Scholastic Performance-A LEA Study. The Journal of Pediatrics. 2018 Nov;205:168-175.

Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.09.047>.

19. Gras D. Santé et qualité de vie des frères et sœurs d'enfants atteints de maladies chroniques (Thèse). Nantes : Université de Nantes; 2009.131 p.

20. Panel Metascope TNS Sofres.

21. OCDE (2014), Résultats du PISA 2012 : Savoirs et savoir-faire des élèves : Performance des élèves en mathématiques, en compréhension de l'écrit et en sciences (Volume I), PISA, Éditions OCDE.

Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1787/9789264208827-f>

22. Gandemer, V, Bonneau J, Oudin C, Berbis J, Bertrand Y, Tabone MD et al. Late Effects in Survivors of Infantile Acute Leukemia: A Study of the L.E.A Program. Blood Cancer Journal.2017 Jan 7(1): e518.

Disponible sur <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.129>.

23. Berbis J, Michel G, Baruchel A,Bertrand Y, Chastagner P, Demeocq F et al. Cohort Profile: The French Childhood Cancer Survivor Study for Leukaemia (LEA Cohort). International Journal of Epidemiology. 2015 Feb ;44(1) : 49-57

Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/ije/dyu031>.

24. Bass HP. Impacts de la maladie grave sur les enfants et adolescents, leurs familles et les professionnels : Quel espace médiateur possible pour maintenir le lien groupal. La Nouvelle revue de l'adaptation et de la scolarisation. 2017 Nov(79-80):53-62.

25. Reulen R, Zeegers M, Jenkinson C, Lancashire E, Winter D, Jenney M. The Use of the SF-36 Questionnaire in Adult Survivors of Childhood Cancer: Evaluation of Data Quality, Score Reliability, and Scaling Assumptions. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006 Oct;4:77. Disponible sur : <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-77>.

26. Hardy AC, Lecompte H. Lorsque l'enfant guérit... Étude sociologique des effets à long terme de la prise en charge du cancer chez les enfants et leurs parents. Etude réalisée pour la ligue Nationale contre le Cancer. Archive ouverte HAL-SHS. 2009.

27. Hanushek, EA, Machin S, Woessmann L. *Handbook of the Economics of Education*. Ed 1. Vol. 3 ed. *Handbooks in Economics*. Amsterdam: North-Holland, 2011.

VI Annexes

Annexe 1 : lettre d'information et de consentement destiné aux patients et familles de patients

Madame, Monsieur,

Nous vous contactons dans le cadre d'une étude visant à comparer et décrire le devenir à long terme des patients atteints d'aplasie médullaire dans l'enfance.

Titre de l'étude :

Devenir à long terme des patients avec un diagnostic d'aplasie médullaire dans l'enfance entre janvier 2004 et décembre 2017 pris en charge au CHU de Rennes : patients allogreffés d'emblée versus patients traités par traitement médical en première intention.

Cette étude est réalisée par Madame Manon Taourel, interne de Pédiatrie du CHU de Rennes, sous la direction du Pr Virginie Gandemer, pédiatre en hématopédiatrie au CHU de Rennes, dans le cadre d'un travail de thèse pour l'obtention du titre de Docteur en médecine.

Objectif de l'étude

Cette recherche a pour but de comparer la qualité de vie à long terme et les conséquences sur la scolarité des patients ayant été traité par une allogreffe en traitement de première intention versus les patients ayant été traité par un traitement médical immunosuppresseur. Pour cela, nous souhaitons recueillir vos données de qualité de vie sous la forme d'un questionnaire.

Il s'agit d'une étude analytique monocentrique au CHU de Rennes.

Comment cela va se passer ?

Un questionnaire ayant pour objet d'évaluer votre qualité de vie vous sera transmis soit lors de votre prochaine consultation médicale au CHU de Rennes, soit par courriel, soit par courrier postal (accompagnée d'une enveloppe pré timbrée). Vous/votre enfant doit le remplir et le rendre au secrétariat du praticien que vous connaissez (ou le renvoyer par courriel ou courrier postal). Ce questionnaire sera complété par 4 questions à réponses courtes portant sur la scolarité de votre enfant/votre scolarité. Ce petit complément est à remplir par l'un des parents pour les enfants de moins de 18 ans.

Durée de l'étude

La durée de remplissage du questionnaire de qualité de vie est évaluée à 10 minutes environ. La durée de remplissage du complément de questionnaire sur la scolarité est évaluée à moins de 5 minutes.

Bénéfices et risques de l'étude

Il n'y a aucun risque identifié lié au déroulement de l'étude.

Suis-je obligé(e) de participer à cette étude ?

Vous êtes libres de ne pas participer à cette étude dans ce cas il suffira de le dire lorsque nous vous contacterons.

Vous n'êtes pas obligé de participer à cette étude. Votre participation à cette étude est volontaire. Vous avez le droit de vous retirer de l'étude à tout moment sans fournir aucune justification.

Toute information recueillie avant votre retrait de consentement sera conservée et utilisée pour l'analyse de cette étude sauf opposition de votre part.

Droits d'accès, de rectification, d'opposition et droit d'organiser le sort de vos données

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à leur traitement ainsi qu'à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette étude

A l'issue de l'étude, et à votre demande, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de la recherche par le médecin investigateur.

En vous remerciant par avance pour votre participation et pour l'intérêt que vous porterez à cette étude.

Si vous avez la moindre question/remarque, vous pouvez joindre Manon Taourel, principale investigatrice de l'étude au 0676844388 ou manon.taourel@outlook.fr.

Annexe 2 : Questionnaire Vécu et Santé perçu de l'Adolescent (VSPA)

VSPA : (Vécu et Santé perçu de l'adolescent)

Questionnaire de qualité de vie de l'adolescent.

(11-17 ans)

	Jamais Pas du tout	Rarement Un peu	Parfois Moyennement	Souvent Beaucoup	Toujours Enormément
Bien-être psychologique					
1 Avez-vous été angoissé(e) ?	100	75	50	25	0
2 Avez-vous été soucieux(se), incapable de réagir ?	100 100	75 75	50 50	25 25	0 0
3 Avez-vous été stressé(e) ?	100	75	50	25	0
4 Avez-vous été angoissé(e), ou eu peur en pensant à l'avenir	100	75	50	25	0
5 Avez-vous été triste ?	100	75	50	25	0
6 Avez-vous été dégoûté(e) ?	100	75	50	25	0
7 Avez-vous été choqué(e), révolté(e), parce que vous voyez, par ce qui se passe autour de vous ?	100	75	50	25	0
8 Vous êtes-vous senti(e) fatigué(e) ?	100	75	50	25	0
9 Avez-vous été pensif(ve) ?	100	75	50	25	0
10 Avez-vous été inquiet(ète) pour votre avenir professionnel (travail, métier, chômage...) ?	100	75	50	25	0
Energie et vitalité					
1 Avez-vous eu tendance à prendre la vie du bon côté ?	100	75	50	25	0
2 Avez-vous été en pleine forme, plein(e) de vitalité ?	100 100	75 75	50 50	25 25	0 0
3 Avez-vous eu le moral ?	100	75	50	25	0
4 Vous êtes-vous senti(e) en bonne forme physique ?	100	75	50	25	0
5 Avez-vous eu confiance en vous ?	100	75	50	25	0
6 Avez-vous été optimiste, confiant (e) pour l'avenir ?	100	75	50	25	0
7 Avez-vous eu facilement le sourire ?	100	75	50	25	0
8 Avez-vous été motivé(e) en pensant à l'avenir ?	100	75	50	25	0
9 Avez-vous été content(e), satisfait(e) de votre vie ?	100	75	50	25	0
10 Avez-vous eu l'impression que tout allait bien autour de vous ?	100	75	50	25	0
Amis					

1	Avez-vous pu vous confier à vos copains, vos copines ?	100	75	50	25	0
2	Avez-vous parlé de vos problèmes avec vos copains, vos copines ?	100	75	50	25	0
3	Avez-vous pu discuter avec vos copains, vos copines ?	100	75	50	25	0
4	Avez-vous donné des conseils à vos copains, vos copines ?	100	75	50	25	0
5	Avez-vous pu exprimer, communiquer avec les autres ?	100	75	50	25	0
6	Avez-vous été entouré(e), aidé(e) par vos copains, vos copines ?	100	75	50	25	0

Parents						
1	Vos parents ont-ils été disponibles pour vous écouter ?	100	75	50	25	0
2	Vos parents vous ont-ils donné des conseils ?	100	75	50	25	0
3	Avez-vous pu discuter avec vos parents ?	100	75	50	25	0
4	Avez-vous eu l'impression que vos parents comprenaient vos soucis, vos problèmes ?	100	75	50	25	0
5	Vous êtes-vous senti(e) protégé(e) par vos parents ?	100	75	50	25	0
6	Avez-vous eu l'impression que vos proches ont fait attentions à vous, se sont souciés de vous ?	100	75	50	25	0
Loisirs						
1	Etes-vous sorti(e) avec vos copains, vos copines (en ville, au cinéma, en boîte, faire la fête...) ?	100	75	50	25	0
2	Etes-vous allé(e) chez vos copains, vos copines ?	100	75	50	25	0
3	Etes-vous sorti en ville (acheter des habits, des CD, manger au fast-food...) ?	100	75	50	25	0
4	Vous êtes-vous retrouvé(e) en bande avec vos copains, vos copines ?	100	75	50	25	0
5	Etes-vous allé(e) jouer dehors avec vos copains, vos copines (vélo, foot, rollers...) ?	100	75	50	25	0
Ecole						
1	Avez-vous eu de bons résultats au collège, au lycée ?	100	75	50	25	0
2	Avez-vous été satisfait(e) de votre travail scolaire ?	100	75	50	25	0
3	Avez-vous eu des difficultés à travailler au collège, au lycée ?	100	75	50	25	0

Annexe 3 : Questionnaire Vécu et Santé perçu de l'Enfant (VSPAe)

Questionnaire de Qualité de vie : VSP-Ae

(Vécu Santé Perçue par l'Enfant)

A quoi sert ce questionnaire ?

Ce questionnaire a pour but de mesurer les conséquences de ta santé sur ta vie de tous les jours ; il a été construit à partir de l'opinion d'enfants de ton âge. Ce travail nous permettra de repérer plus rapidement les enfants présentant des problèmes de santé. Nous appelons cela de la prévention.

Tes réponses sont confidentielles, secrètes et ne seront communiquées **ni à tes parents, ni à ton maître ou ta maîtresse, ni à tes copains.** Elles ne sont destinées qu'à des chercheurs en médecine

Tu n'es pas obligé de répondre

Certaines des questions peuvent toucher à ta vie privée. Elles nous sont nécessaires pour ce travail, mais tu as le droit de ne pas répondre aux questions qui te gênent.

Si tu acceptes : comment participer ?

Réponds à chaque question en cochant la case qui correspond le plus à ce que tu as pensé ou ressenti de façon générale, au cours des quatre dernières semaines (confinement non pris en compte) Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse, ce n'est pas noté. Si certaines questions ne te concernent pas , n'y réponds pas.

Merci de ton aide

Nom / Prénom de l'enfant :

Date du questionnaire : / /

Durant les quatre dernières semaines, est-ce que tu as été :		Jamais Pas du tout	Rarement Un peu	Parfois Moyennement	Souvent Beaucoup	Toujours Enormément
1	inquiet(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
2	facilement énervé(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
3	inquiet(e) de changer d'école, d'aller au collège ?	☐	☐	☐	☐	☐
4	content(e), satisfait(e) de ta vie ?	☐	☐	☐	☐	☐

Durant les quatre dernières semaines :		Jamais Pas du tout	Rarement Un peu	Parfois Moyennement	Souvent Beaucoup	Toujours Enormément
5	est-ce que tes copains et copines étaient là quand tu avais besoin d'eux ?	☐	☐	☐	☐	☐
6	est-ce que tes parents t'ont rassuré(e), encouragé(e), aidé(e) (pour l'école, pour ton avenir, pour ta vie en général) ?	☐	☐	☐	☐	☐
7	est-ce que le reste de ta famille (en dehors de tes parents) t'a aidé(e), encouragé(e) (pour l'école, pour ton avenir, pour ta vie en général) ?	☐	☐	☐	☐	☐

Durant les quatre dernières semaines, est-ce que tu as pu :					
	Jamais Pas du tout	Rarement Un peu	Parfois Moyennement	Souvent Beaucoup	Toujours Enormément
8 rigoler avec tes copains et copines ?	☐	☐	☐	☐	☐
9 discuter avec tes copains, tes copines ?	☐	☐	☐	☐	☐
10 parler de tes problèmes avec tes parents ?	☐	☐	☐	☐	☐

Durant les quatre dernières semaines, est-ce que tu as pu :					
	Jamais Pas du tout	Rarement Un peu	Parfois Moyennement	Souvent Beaucoup	Toujours Enormément
11 te défouler, courir, t'éclater ?	☐	☐	☐	☐	☐
12 faire tout ce que tu avais envie de faire ?	☐	☐	☐	☐	☐
13 faire du sport ?	☐	☐	☐	☐	☐
14 t'amuser, te promener, sortir avec tes parents ?	☐	☐	☐	☐	☐
15 parler de tes problèmes, dire tes secrets à tes copains, tes copines ?	☐	☐	☐	☐	☐

Durant les quatre dernières semaines :		Jamais Pas du tout				Rarement Un peu		Parfois Moyennement		Souvent Beaucoup		Toujours Enormément	
16	est-ce que tu as eu des douleurs, mal quelque part ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
17	est-ce que tes copains et copines ont compris tes problèmes ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
18	est-ce que tes parents t'ont donné des conseils (pour l'école, pour ton avenir, pour ta vie en général) ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
19	est-ce que tu es allé(e) chez tes copains, tes copines ou sont-ils venus chez toi ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
20	est-ce que tu es allé(e) jouer dehors avec tes copains, tes copines (vélo, foot, roller...) ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
21	est-ce que tes parents se sont intéressés à ce que tu penses, t'ont demandé ton avis ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
22	est-ce que tes copains et copines se sont intéressés à toi (à tes problèmes, tes ennuis...) ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
23	est-ce que tu t'es bien entendu(e) avec tes frères et sœurs, tes cousins, tes cousines ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	

Durant les quatre dernières semaines, est-ce que tu as eu :		Jamais Pas du tout	Rarement Un peu	Parfois Moyennement	Souvent Beaucoup	Toujours Enormément
24	<i>des soucis, des ennuis ?</i>	☐	☐	☐	☐	☐
25	facilement le sourire, est-ce que tu as eu envie de rigoler ?	☐	☐	☐	☐	☐

Durant les quatre dernières semaines, est-ce que tu t'es senti(e) :		Jamais Pas du tout	Rarement Un peu	Parfois Moyennement	Souvent Beaucoup	Toujours Enormément
26	seul(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
27	à l'aise avec les autres enfants ?	☐	☐	☐	☐	☐
28	trop gros(se) ou trop maigre, trop grand(e) ou trop petit(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐

Durant les quatre dernières semaines, est-ce que tu as eu :					
	Jamais Pas du tout	Rarement Un peu	Parfois Moyennement	Souvent Beaucoup	Toujours Enormément
29 l'impression d'être moins bien que les autres enfants de ton âge ?	☐	☐	☐	☐	☐
30 l'impression de faire les choses moins bien que les autres enfants de ton âge ?	☐	☐	☐	☐	☐
31 de bonnes notes à l'école ?	☐	☐	☐	☐	☐
32 honte de ton corps, de ton apparence ?	☐	☐	☐	☐	☐
33 peur de parler devant toute la classe ?	☐	☐	☐	☐	☐

Durant les quatre dernières semaines, est-ce que tu as été :					
	Jamais Pas du tout	Rarement Un peu	Parfois Moyennement	Souvent Beaucoup	Toujours Enormément
34 content(e) de tes notes, de tes résultats à l'école ?	☐	☐	☐	☐	☐
35 en forme, en bonne santé ?	☐	☐	☐	☐	☐

Durant les quatre dernières semaines, est-ce que tu as été :		Jamais Pas du tout				Rarement Un peu		Parfois Moyennement		Souvent Beaucoup		Toujours Enormément	
36	entouré(e), aidé(e) par les personnes qui s'occupent de ta santé (médecin, infirmière, psychologue...) ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
37	compris(e), rassuré(e) par les personnes qui s'occupent de ta santé (médecin, infirmière, psychologue...) ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
38	respecté(e) par les personnes qui s'occupent de ta santé (médecin, infirmière, psychologue...) ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Annexe 4 : Questionnaire de qualité de vie de l'adulte (SF36)

Questionnaire de santé SF-36

1. **Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :** (entourez la bonne réponse)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. **Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?** (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. **Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique**
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous du arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. **Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gênée dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos connaissances**
(Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. **Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?** (Entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. **Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?** (Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. **Au cours de ces 4 dernières semaines ; y a-t-il eu des moments où votre état de santé ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?** (Entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. **Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limit(e) en raison de votre état de santé actuel.** (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e) 1	Oui, un peu limité(e) 2	Non, pas du tout limité(e) 3
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter des courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par escalier	1	2	3
f. se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer ²la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où : (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	
h. vous vous êtes senti(e) heureux(e)	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

- 11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :**
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement Fausse
a. je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

Annexe 5 : Questionnaire parcours scolaire.

Complément du questionnaire concernant votre scolarité ou celle de votre enfant.

Ce complément de questionnaire est à remplir par l'un des parents pour les patients de < 18 ans en 2020 ou par le patient lui-même s'il est âgé de > 18 ans en 2020.

- 1) En quelle classe vous ou votre enfant étiez-vous à l'annonce du diagnostic d'aplasie médullaire ?
Réponse :

- 2) Vous ou votre enfant a-t-il redoublé une classe ?
Réponse :
Avant ou après le diagnostic d'aplasie médullaire ?
Réponse :

- 3) Vous ou votre enfant a-t-il bénéficié ou bénéficie-t-il encore d'une aide spéciale en classe ? (ex : AVS)

Réponse :

- 4) Avez-vous ou votre enfant a-t-il bénéficié ou bénéficie-t-il encore d'une classe d'enseignement adapté ? (Ex classe ULIS, CLIS, SEGPA)
Réponse :

Merci de votre réponse.

TAOUREL, Manon.**Comparaison du devenir à long terme des patients atteints d'aplasie médullaire pédiatrique : allogreffe d'emblée versus traitement médical initial.**

67 feuilles., 8 figures, 2 tableaux. 30 cm.- Thèse : (Médecine) ; Rennes 1 ; 2020 ; N°

Résumé français

L'objectif de cette étude transversale était de comparer la qualité de vie et le parcours scolaire des patients ayant eu une aplasie médullaire dans l'enfance traités initialement par une allogreffe contre ceux traités initialement par traitement médicamenteux.

Nous avons utilisé des indicateurs de qualité de vie liée à la santé : le questionnaire VSPAe chez les enfants de 8 à 10 ans, le questionnaire VSPA chez les adolescents de 11 à 18 ans et le SF36 chez les adultes. Un questionnaire portant sur le parcours scolaire des patients complétait les mesures de qualité de vie.

Notre cohorte était constituée de 16 patients dans le groupe « traitement médical initial » et 10 patients dans le groupe « allogreffe d'emblée ».

Les patients du groupe « allogreffe d'emblée » ont une moyenne de qualité de vie rapportée, supérieure à ceux du groupe « traitement médical initial ».

Les enfants, adolescents et adultes inclus avaient un score global de qualité de vie comparable à ceux de la population générale de la même tranche d'âge.

Le parcours scolaire des patients inclus est comparable dans les deux groupes.

Cette étude constitue un argument supplémentaire à l'indication de l'allogreffe en première intention chez les patients pédiatriques présentant une aplasie médullaire dépendant des transfusions de produits sanguins, sévères ou très sévères

Résumé anglais :

The aim of this cross-sectional study was to compare quality of life (QoL) and academic achievement between two groups of long-term survivors of childhood aplastic anaemia (AA), defined by their first treatment: patients who first received allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT); or patients who first underwent immunosuppressive therapy.

Validated health-related quality of life instruments appropriate for each age group were used: VSPAe for children aged 8 to 10; VSPA for adolescents aged 11 to 18; and SF36 for adults. Academic data was self-reported by adult participants and reported by the parents of younger participants.

26 participants treated for AA between January 2004 and December 2017 were included in the study: 16 first underwent immunosuppressive therapy; 10 first received allo-HSCT.

QoL scores reported by initially transplanted patients were significantly better than the other group. Children, adolescents and adults all report similar QoL than overall population. Academic achievement reported were similar in the two treatment groups.

Our study could be an argument to prioritize allo-HSCT in first line of treatment in childhood AA.

Because of the rarity of the condition, the use of multicentre studies is crucial for further evaluation of outcomes of survivors of childhood AA.

Rubrique de classement :	Pédiatrie
Mots-clés :	Aplasie médullaire pédiatrique, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qualité de vie, scolarité.
Mots-clés anglais MeSH :	Childhood aplastic anemia, allogeneic hematopoietic stem cells, quality of life, academic achievement.
Président :	Professeur Patrick Pladys
Assesseurs :	Professeur Virginie Gandemer [directeur de thèse]
JURY:	Professeur Thierry Lamy de la Chapelle Professeur Isabelle Pellier Docteur Sophie Pertuisel