

# Les Aplasie Médullaires Dr. Hamour

## ① DEFINITION

- Insuffisance **quantitative** de l'hématopoïèse responsable d'une pancytopénie (Insuffisance de la production des cellules de sang périphérique « GR, GB, Plq » par la molle coureuse)
- sans **syndrome** myéloprolifératif
- sans myélofibrose
- elle peut être acquise ou congénitale. Primitive ou secondaire
- Souvent 2<sup>air</sup> a une disparation totale /partielle des cellules souche hématopoïétiques.

## ② ETIOLOGIES

1- **Idiopathique** : +++++ (> 80 %), mais ce diagnostic est d'exclusion.

2- **Cause secondaires** :

- Médicament :
  - ✓ Toxicité dose dépendante : chimiothérapies, rayons ionisants
  - ✓ Toxicité dose indépendante prouvée :
    - Irréversible : chloramphénicol
    - Réversible : thiophénicol, phénylbutazone, hydantoïne, sulfamides, antithyroïdiens, sel d'or, colchicine.
- Agents toxiques :
  - ✓ Benzène, solvants aromatique, teintures capillaires.
  - ✓ Insecticides dérivées des produits pétroliers, et organophosphorés.
- Infections :
  - ✓ Hépatites virales (l'aplasie médullaire survient en général pendant la phase de convalescence de l'hépatite) HIV parvovirus B19 chez l'immunodéprimé.
- Maladie préexistante :
  - ✓ Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

## ③ PHYSIOPATHOLOGIE

Dans la majorité des cas la destruction des progénitures semble d'origine immune. mais on ne sait pas pourquoi les cellules T sont activées.

Des auto antigène (encore mal connus) stimulent des cellules T cytotoxiques CD8<sup>+</sup> induisent une augmentation de l'activation cellulaire T, ce qui aboutit à une synthèse accrue d'IFN, de TNF et d' IL-2

Ces cytokines induisent l'expansion clonale de cellules T, ce qui entraîne en retour une augmentation de production d'INF, de TNF. Ces 2 cytokines agissent sur les progénitures précoces de l'hématopoïèse CD34<sup>+</sup> entraînant leur apoptose.

## ④ CLINIQUE

Le début peut être brutal ou insidieux, dissocié au début (bicytopenie), mais l'atteinte des lignées est ensuite souvent globale avec syndromes **anémique**, **infectieux** et **hémorragique**.

Plus ou moins sévères selon l'importance des cytopénies.

- **Signes d'anémie** : asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie.
- **Signes infectieux** : tableau d'infection bactérienne sévère
- **Signes hémorragiques** : purpura pétéchial ou cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies, hématurie, métrorragies  
lors des thrombopénies majeurs, les hémorragies rétinienne ou cérébro-méningées gravissimes sont à craindre (rechercher les hémorragies rétinienne au FO)
- **Absence de syndrome tumorale**

## ⑤ BIOLOGIE

### 1/ L'Hémogramme : **Pancytopenie** +/- sévère

- L'anémie est normocytaire, normochrome parfois discrètement macrocytaire (VGM jusque 105 fi) arégénérative (réticulocytes < 20 G/L)
- La leucopénie : essentiellement neutropénie (↓ PNN), mais parfois globale.
- La thrombopénie e : est habituelle, parfois majeure.
- **Absence des cellules anormales sur le frottis sanguin**

### 2/ Myélogramme (examen d'orientation)

- **Molle pauvre en cellules**, avec raréfaction des 3 lignées myéloïdes et augmentation relative du nombre des lymphocytes, plasmocytes et cellules histiocytaires.  
mais un myélogramme pauvre ne peut à lui seul affirmer l'aplasie médullaire et la biopsie ostéomédullaire (BOM) est indispensable.

### 3/ Biopsie Osteo Medullaire BOM (examen de confirmation)

- **Molle hypocellulaire voir désertique** avec rares zones cellulaires entre les adipocytes, et un œdème hémorragique de la trame de soutien, Elle confirme l'absence de cellules tumorales ou de myélofibrose. (molle totalement désertique = moelle sureau)

## ⑥ AUTRES EXAMENS

- ✓ Rechercher un clone HPN par technique de cytométrie de flux  
présence chez presque 50% des pts, mais très peu de pts aplasiques développeront une composante hémolytique ou thrombotique
- ✓ Etude cytogénétique :
  - à la recherche d'une fragilité chromosomique excessive. Chez les pts jusque 40 ans on peut évoquer la possibilité d'une maladie de Fanconi.
  - Caryotype médullaire : à la recherche d'une trisomie 8 ou d'une monosomie 7 (signes d'évolution)
- ✓ Cultures des cellules souches :  
les progénitures sont rares ou absents, avec une réponse faible de la moelle à la stimulation par facteurs de croissance hématopoïétiques.
- ✓ Groupe sanguin + phénotype érythrocytaire complet (avant toute transfusion)
- ✓ Recherche d'agglutinines irrégulières.
- ✓ Groupe HLA du patient et de sa fratrie (si <65 ans)

- ✓ Bilan immunologique et virologique : sérologie virales (HIV, hépatites A, B et C, EBV, parvovirus B19, CMV) anticorps anti nucléaires, facteur rhumatoïde.

## **⑦ FORMES CLINIQUES**

### **1- Maladie de fanconi** : aplasie médullaire congénitale

Affection rare, transmise sur le mode autosomique récessif survenant chez l'enfant et l'adolescent (4-20 ans)

L'aplasie s'accompagne de malformation :

- Rénales
- Osseuses (avec pouces mal implantés)
- Cutanées avec taches mélaniques « café au lit »
- Et souvent un retard mental

L'évolution de l'insuffisance médullaire est lentement progressive vers l'aplasie complète et il existe un risque accru de développer une leucémie aigue ou un autre cancer.

Une anomalie des ADN réparases explique un nombre élevé de cassures chromosomiques spontanées

Le diagnostic repose sur la découverte d'une cytopénie puis progressivement d'une pancytopenie d'aplasie chez un sujet jeune, avec une composante familiale.

### **2- L'hémoglobinurie nocturne paroxystique HPN = maladie de Marchiafava Micheli** (aplasie médullaire acquises secondaires) :

Anémie hémolytique corpusculaire acquise liée à une anomalie acquise de la cellule souche hématopoïétique.

Maladie aux confins de l'aplasie médullaire, de la myélodysplasie ou de la leucémie aigue myéloïde.

Souvent adulte jeune, présentant une hémoglobinurie nocturne (baisse du PH) ou déclenchée par vaccination, transfusion, aspirine, sulfamides

Complications thromboemboliques (libération de l'ADP intra GR) : veines rénales, veines sus-hépatiques, cérébrales, méésentériques (douleurs abdominales)

L'anémie est hémolytique et chronique, mais peut évoluer avec des poussées intravasculaires sévères.

Diagnostique :

- Hémogramme :  
Anémie normochrome microcytaire (élimination chronique de fer sous forme d'hémosidérine entraînant une carence martiale) ou macrocytaire, non régénérative.  
sur frottis sanguins : parfois quelques schizocytes  
Leucopénie et thrombopénie sont possible, et une pancytopenie et présente dans 30 % des cas au diagnostic.

- Myélogramme :  
excès d'érythroblastes, moelle parfois pauvre (dans l'évolution aspect d'aplasie possible, ou de Leucémie Aigue LA)
- Signes biochimiques de l'hémolyse : augmentation de la bilirubine libre, des LDH, de l'hémoglobine libre plasmatique, haptoglobine basse ; hémoglobinurie (et hémosidérinurie)
- Test de coombs négatif.
- Test de Ham Dacie :  
recherche d'une hyperhémolyse in vitro en milieu acidifié a pH= 6.5 (qui active la voie alterne du complément) : test positif quand la lyse dépasse 10 % des hématies.
- Teste au sucrose :  
en milieu de faible force ionique la fixation du complément est facilitée (plus sensible mais moins spécifique : sa négativité rend le diagnostic de l'HNP peu probable sauf si le sujet a été récemment transfusé)
- Cytométrie de flux :  
très utilisée, elle permet de mettre en évidence la perte de diverses protéines membranaires et confirmer alors le diagnostic.

Evolution :

- Risque élevé de thromboses veineuses ou artérielles, infections et insuffisance rénale.
- Progression des cytopénies vers une pancytopenie (aplasie médullaire ans 25 % des cas)
- Evolution fréquente vers une LAM

Traitement :

- Transfusion de GR lavés, déplasmatisés, déleucocytés et déplaquettés.
- L'allogreffe de MO reste le seul traitement curatif.

## **⑧ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Les insuffisances médullaires à moelle riche.

- Myélodysplasies (anomalie qualitative de l'hématopoïèse).
- Carences en B12 , folates.
- Envahissement médullaire par une hémopathie maligne/cancer.
- Les myélofibroses.
- SMD hypoplasiques (surtout après 50 ans) :
  - ❖ Rare posent parfois le problème de diagnostic différentiel (il n'y a pas de dysplasie dans une aplasie médullaire)
  - ❖ Moins rarement, les SMD sont une forme d'évolution des aplasies médullaires.
  - ❖ L'apparition d'une trisomie 8 évoque les SMD avec trisomie 8.
  - ❖ L'apparition d'une monosomie 7 est rare dans l'aplasie mais de mauvais pronostic.
  - ❖ L'évolution est rapide soit vers une aplasie non contrôlable soit soit vers une LA myélomonocytaire

## ⑨ TRAITEMENT

### 1- Traitement symptomatique :

- ✓ Support transfusionnel en culots globulaires / prévention de l'hémochromatose
- ✓ Support transfusionnel en plaquettes en cas de syndrome hémorragique.
- ✓ Traitement des complications infectieuses liées à la neutropénie (agranulocytose fébrile)

### 2- traitement de fond :

- ✓ Immunosuppresseurs :
  - Le traitement de référence aujourd'hui est basé sur une association d'immunosuppresseurs au G-CSF (facteur de croissance de la granulopoïèse) :
    - Sérum anti-lymphocytaire.
    - Ciclosporine.
    - Corticothérapie courte à forte dose.
  - Ce traitement nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé d'environ un mois, la ciclosporine seule est poursuivie jusqu'à 3 mos avant de juger de son inefficacité, en cas de succès, elle est poursuivie au moins un an, La ciclosporine seule a été montrée efficace dans certains cas.
- ✓ Androgénothérapie :  
(Androgène de synthèse : Nilevar 1mg/kg/j), Alternative au traitement immunosuppresseur, le résultat se juge après 3 à 6 mois de traitement.
- ✓ Allogreffe de cellules hématopoïétique :  
(molle, CSP, Cordon), réservé aux aplasies grave du sujet jeune (<50 ans)

## ⑩ PRONOSTIC

La mortalité globale est de 70% et survient principalement dans les premiers mos, les guérisons spontanées sont plus rares que la mort ou le passage à la chronicité

Critères biologique de gravité :

Aplasia sévère	Aplasia modérée	Aplasia très sévère
Richesse médullaire < 25% et 2 des 3 critères suivants (Camitta) <ul style="list-style-type: none"><li>• Neutrophiles &lt; 0.5 G/L</li><li>• Plaquettes &lt; 20 G/L</li><li>• Réticulocytes &lt; 20 G/L</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutrophiles &gt; 0.5 G/L</li><li>• Plaquettes &gt; 20 G/L</li><li>• Réticulocyte &gt; 20 G/L</li></ul>	Critère de l'EBMT Mêmes critères avec neutrophiles < 0.2 G/L

## **⑪ EVOLUTION**

- Spontanément : 10 % d'amélioration en 1 an.
- Aplasie sévère : > 50% de mort dans l'année suivant le diagnostic.
- Avec le traitement immunosuppresseur :
  - 50 % des patients ont une amélioration entre 6 mois et un an.
  - 30 % de normalisation hématologique.
- Allogreffe apparentée :
  - 70 % survie à 2 ans.
  - 30 – 50 % si greffe non apparentée.

## **⑫ CONCLUSION**

- L'aplasie médullaire est une affection rare mais de pronostic grave.
- Le diagnostic est aisé, mais l'étiologie n'est pas toujours évidente.
- Le traitement des formes graves repose sur l'allogreffe de moelle osseuse chez le sujet jeune permettant une survie à long terme de 60 à 80 %
- Pour les autres patients, les immunosuppresseurs peuvent améliorer l'état des malades.
- Les androgènes, parfois chez le sujet âgé peuvent constituer une alternative thérapeutique.
- Cependant le traitement symptomatique initial est primordial dans tous les cas.