

APLASIE MEDULLAIRE

DR CHEHILI HMRUC/2012

/ Introduction Définition:

Insuffisance médullaire quantitative se traduisant par un appauvrissement du tissu myéloïde sans anomalies qualitatives.

Présentation sous forme d'une pancytopénie.

L'aplasie médullaire est une maladie rare
:02cas/millions d'habitants/ans

II physiopathologie

03 mecanismes:

- Déficit intrinsèque de la cellule souche hématopoïétique.
- Déficit du microenvironnement médullaire.
- Déficit de l'hématopoïèse liée à une dysrégulation du système immunitaire.

III DIAGNOSTIC

Signes cliniques

- Syndrome anémique : asthénie, pâleur, dyspnée, souffle systolique...
- Syndrome hémorragique lié à la thrombopénie : hémorragies cutanées, purpura, ecchymoses, épistaxis. Hémorragies viscérales : digestives ou cérébro-méningées redoutables.
- Syndrome infectieux : conséquence de la neutropénie : fréquence des infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) (angines ulcéronécrotiques) et cutanées. Pneumopathies récidivantes. Septicémies à bacilles Gram négatif d'origine digestive ou à levures.
- Absence de syndrome tumoral.

Signes biologiques

Hémogramme

- Anémie d'intensité très variable (Hb : 100 à 50 g/L). Normochrome et normocytaire (rarement discrètement macrocytaire) et arégénérative.
 - Neutropénie (< 1,5 G/L), voire agranulocytose (< 0,5 G/L). Critère de gravité si < 0,2 G/L.
 - Thrombopénie exposant à un risque hémorragique immédiat quand elle est < 20 G/L.
 - Absence de cellules anormales sur les frottis (blastes, érythromyélocytose).
 - Les atteintes dissociées portant sur deux lignées ou bicytopenies peuvent représenter la forme débutante de la maladie.
-
- Devant un tableau de pancytopenie, le myélogramme doit être réalisé rapidement.

Signes biologiques

Myélogramme:

- Indispensable mais insuffisant.
- Moelle pauvre ou désertique,
- S'assurer de l'absence de dilution du prélèvement :
- Diminution, voire absence des précurseurs myéloïdes des lignées éry-throblastique (4 à 5 %), granulocytaire (10 à 15 /) et megacaryocytaire Myélogramme à prédominance lymphocytaire associée à une discrète plas-mocytose (5 à 6 %) et à la présence de mastocytes.
- Absence d'excès de blastes.
- Absence de cellules non hématopoïétiques qu'il faut cependant rechercher
- avec beaucoup d'attention sur les frottis.

Biopsie ostéomédullaire

- Indispensable pour porter le diagnostic (confirmation et différentiel) et le pronostic.
- Moelle pauvre ou « déshabitée » donnant alors un aspect en « moelle de sureau ».
- Persistance de quelques îlots lymphoïdes et de plasmocytes.
- Rareté, voire absence des mégacaryocytes.
- Absence de cellules non hématopoïétiques.
- Anomalies de la trame conjonctivo-vasculaire : dissociation de la trame réti-culinique et fibreuse, infiltrats hémorragiques, altérations du réseau vasculaire (sinus et sinusoides), présence d'îlots de cellules inflammatoires.

.

Signes Biologiques

- caryotype médullaire(dg diffe sd MDS).
- Caryotype lymphocytaire(sang) avec test de cassures chromosomiques(fanconi).
- Phenotypage par cytométrie en flux (HPN)
- Sérologies virales.
- Typage HLA du patient et de la fratrie.

IV Diagnostic différentiel

Pancytopénie sans splénomégalie :

- Formes leucopéniques des leucémies aiguës : moelle de richesse normale et blastique.
- Syndromes myélodysplasiques : moelle riche, associée à des signes cytologiques de dysmyélopoïèse. Diagnostic différentiel difficile avec les syndromes myélodysplasiques (SMD) à moelle pauvre associés à une fibrose médullaire.
- Envahissements médullaires des cancers. Présence d'îlots de cellules non hématopoïétiques

Pancytopénies avec splénomégalie

- **Hypersplénisme** : anémie par hémodilution + neutropénie et thrombopénie
- **Leucémie à tricholeucocytes** : envahissement médullaire et myélofibrose.
- **Syndromes hémophagocytaires** : nombreux macrophages médullaires hémophagocytants.
- **Maladies infectieuses** : brucellose, tuberculose splénique, Kala-azar, paludisme chronique.
- **Maladies auto-immunes** associées à des cytopénies de mécanisme immunologique.

V Diagnostic étiologique

Aplasies médullaires constitutionnelles :

Maladie de Fanconi

- Transmission autos male récessive.
- Révélation dans la jeune enfance (5-6 ans) parfois par une thrombopénie isolée
- Anomalies cytogénétiques associées : cassures chromosomiques
- Hypogammaglobulinémie.
- Syndrome polymalformatif : troubles de la pigmentation cutanée, rein en fer à cheval, aplasie du radius...
- Évolution leucémique en l'absence de traitement (allogreffe de moelle osseuse).

Maladie de Zinsser Cole-Engman

Anémie aplasique apparaissant entre 10 et 30 ans, associée à des anomalies dermatologiques.

Aplasies médullaires acquises

Aplasies secondaires à des agents physiques ou à des toxiques

- Radiations ionisantes : rayons X, radio-isotopes.
- Solvants : benzène, toluène, solvants volatils industriels, solvants aromatiques des colles.
- Insecticides : organochlorés et organophosphorés.

Aplasies secondaires à la prise de médicaments

- Toxicité dose-dépendante : antimétabolites et antimétabolites. Il s'agit alors de complications thérapeutiques qui ne posent pas de problèmes diagnostiques.
- Toxicité démontrée mais non systématique : chloramphénicol (aplasie irréversible dose-dépendante, anémie inaugurale, érythroblastes vacuolisés puis érythroblastopénie précédant le tableau d'aplasie) et thiophénicol (réversible) ; phénylbutazone ; sels d'or ; pénicillamine ; colchicine ; amidopyrine ; hydantoïnes ; sulfamides ; interférons...

Aplasies secondaires à des agents infectieux

- Hépatites non A, non B, non C : gravissimes et justifiables d'une allogreffe.
- Tuberculose des organes hématopoïétiques :
- VIH.
- Infections à Parvovirus B19 chez les immunodéprimés.

Contexte clinique particulier

- Aplasie médullaire du 3e trimestre de la grossesse régressant spontanément après l'accouchement.
- Thymome (association rare ; il s'agit souvent d'érythroblastopénies
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Aplasies médullaires primitives idiopathiques

VI/EVOLUTION ET PRONOSTIC:

EVOLUTION:

L' évolution peut être aigue ou chronique, elle dépend de la sévérité de la maladie.

Sans traitement la mortalité touche près de 70% des malades.

Après traitement , elle se fait soit vers la guérison soit vers le passage a la chronicité.

PRONOSTIC:

Les facteurs de mauvais pronostic sont cliniques et biologiques:

CLINIQUES:

DEBUT BRUTAL.

AGE DU PATIENT: sujet jeune et sujet âge.

L'importance du sd /anémique, sd infectieux et hémorragique.

Etiologique.

BIOLOGIQUE:

Les critères de camitta sont utilises pour définir la gravite de la maladie:

	Peu severe	severe	Tres severe
reticulocytes	>20000/mm3	<20000/mm3	<20000/mm3
neutrophiles	>500/mm3	200-500/mm3	<200/mm3
plaquettes	>20000/mm3	10-20000/mm3	<10000/mm3

VII/Traitement

Traitement étiologique

- **Immunosuppresseurs** :

le traitement de référence, une association d'immunosuppresseurs avec association éventuelle au G-CSF (facteur de croissance de la granulopoïèse) :

- sérum anti lymphocytaire ;
- ciclosporine ;
- corticothérapie courte à forte dose.

- **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 hématopoïétiques** (moelle, cellules souches périphériques, cordon). Réservé aux aplasies graves du sujet jeune (< 50 ans).

Traitement

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).