

APLASIES MEDULLAIRES

Plan :

1. Définition/Généralités
2. Physiopathologie
3. Etude clinique
4. Diagnostic Positif
5. Diagnostics Différentiels
6. Etiologies
7. Pronostic
8. Traitement

1. DEFINITION-GENERALITES

- L'aplasie médullaire est une **anomalie quantitative** de la moelle due à une disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale.
- Cette insuffisance **d'hématopoïèse** entraîne une **pancytopenie** grave mettant en jeu le pronostic vital du patient par le risque infectieux et hémorragique
- Dans la grande majorité des cas, l'origine de l'aplasie n'est pas connue. On dit alors qu'il s'agit d'une **aplasie médullaire idiopathique**.
- Cette maladie touche **autant** les hommes que les femmes. Elle peut survenir à tout âge. Il s'agit d'une **maladie rare** (incidence = 0,2 nouveau cas /100 000 H/an).
- Elle peut être acquise ou congénitale.

2- PHYSIOPATHOLOGIE:

Trois grands mécanismes:

1- Immunologique: on le voit dans l'AM acquise; les facteurs responsables sont toxiques (médicaments ou environnement) ou virales;

Le système immunitaire reconnaît un épitope d'origine médicamenteuse ou virale sur la CSH qui devient la cible du système immunitaire

2- Déficit intrinsèque de la cellule souche hématopoïétique (CSH) incrimine le plus souvent dans AM constitutionnelle

3- Atteinte du microenvironnement

3- ETUDE CLINIQUE:

A- Circonstances de découverte:

- Fortuit: lors d'un hémogramme systématique (bi ou pancytopenie)
- Manifestations cliniques: syndrome hémorragique et/ou anémique et/ou infectieux.
- Complications

B- Examen clinique: le début brutal ou insidieux.

Elle se caractérise principalement par trois signes :

- une anémie se traduit par une pâleur, une asthénie, dyspnée et des palpitations à l'effort.
- des infections à répétition: fièvre, angine ulcéronécrotique, infections pulmonaires.
- des hémorragies : cutané ou muqueux, un purpura extensif, des bulles hémorragiques endobuccales ou saignements viscéraux.
- Il n'existe pas de syndrome tumoral (ADP; SPM, HPM)

C- Examens para cliniques:

Hémogramme:

- **Anémie** de degré variable HB<10 g/dl normocytaire normochrome parfois discrètement macrocytaire, aregenerative.
- **Leucopénie** GB<4 000/mm³ et PNN < 1 500mm³
- **Thrombopénie** <150 000/mm³

Myélogramme :

La moelle est **pauvre** ou **désertique**, disparition totale ou presque des cellules myéloïdes.

Reste quelques lymphocytes et plasmocytes.

Absence de signes de dysmyelopoïèse ou des cellules anormales

Biopsie osteomedullaire :

Confirme le diagnostic d'aplasie médullaire, la moelle est **hypo cellulaire** voire **désertique** avec présence d'adipocytes et d'œdème hémorragique. Pas d'envahissement ni de fibrose.

D- Autres:

FER 59 (non indispensable) forte captation hépatique, la moelle ne fixant pas témoin de l'insuffisance médullaire.

Cultures de précurseurs médullaires (non indispensable) évalue la richesse en cellules souches de la moelle

Caryotype médullaire et périphérique à la recherche d'anomalies chromosomiques spécifiques de la maladie de Fanconi

Cytométrie en flux à la recherche d'un clone HPN

4- DIAGNOSTIC POSITIF:

Le diagnostic de l'aplasie médullaire repose dans un premier temps sur **l'hémogramme**, qui permet d'objectiver une bi ou pancytopenie

Pour établir le diagnostic, il est nécessaire de réaliser le **myélogramme**. Il est ainsi possible de constater la diminution du nombre des éléments cellulaires précurseurs des cellules sanguines.

La confirmation du diagnostic est apportée par **une biopsie ostéomédullaire** permet de constater la désertification de la moelle osseuse et d'éliminer d'autres maladies.

5- DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS:

Ne pas confondre « pancytopenie » et « aplasie médullaire ».

Le diagnostic d'AM est un diagnostic d'élimination : il correspond à 10% des pancytopenies ou bicytopenies rencontrées.

☞ Les principales causes de pancytopenie sont:

- La carence en facteurs antipernicieux (anémies mégaloblastiques)
- Les syndromes myélodysplasiques
- Leucémies aiguës
- Métastases médullaires
- Fibroses médullaires (SPM myéloïdes, Leucémie à tricholeucyte...)
- Hypersplénisme (SPM: Kala-azar, HTP...)
- Connectivites (LED, PR...)

☞ Les formes hypoplasiques de syndromes myélodysplasiques (MO pauvre à la BOM).

Constituent le principal **diagnostic différentiel**.

La recherche morphologique attentive de signes de myélodysplasie au myélogramme et à la BOM est indispensable.

Le caryotype retrouve parfois des anomalies cytogénétiques (+8, -7).

6- ETIOLOGIES:

A- AM CONSTITUTIONNELLES OU CONGÉNITALES:

- **Maladie de Fanconi:** de transmission autosomale récessive, apparaît dans la petite enfance, présence d'un syndrome malformatif (dysmorphie faciale) avec des taches cutanées (café au lait), cassures chromosomiques, augmentation de HB F fœtale; peut évoluer vers la leucémie aiguë.

- **Dyskératose congénitale:** associe pigmentation réticulée de la peau, leucoplasie muqueuse, et dystrophie unguéale

B- AM ACQUISES:

- **Toxiques:** les dérivés de benzène, pesticides ou insecticides
- **Médicaments:**
 - chloramphénicol
 - phénylbutazone
 - chimiothérapies (notamment les alkylants)
 - sels d'or, analgésiques, anti-inflammatoires...
- **Infectieuses:** les hépatites virales, HIV, TBC
- **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN):** peut être révélée par une AM
- **Divers:** grossesses, maladies auto immunes diverses, déficits immunitaires
- **Idiopathiques** dans la majorité des cas, pour lesquelles on ne trouve pas d'étiologie.

7- PRONOSTIC:

La **mortalité** globale est importante et survient principalement dans les premiers mois. Les guérisons spontanées sont plus rares que **la mort** ou le passage à **la chronicité**.

CRITERES DE GRAVITE selon l'index de **Camitta**

- ☞ -Réticulocytes < 20 000/mm³
- ☞ -PNN < 500/mm³
- ☞ -Plaquettes < 20 000/mm³

Présence de 2 ou 3 → **AM sévère** si PN < 100 **AM très sévère**

Présence d'un seul → **AM modérée**

7- TRAITEMENT:

Buts :

- Améliorer la survie
- Réduire les complications liées aux cytopénies,
- Améliorer la qualité de vie,
- Limiter les effets indésirables des traitements.

Moyens :

A-TRT symptomatique: → **Réanimation hématologique**

- Traiter l'anémie par des transfusions de culots globulaires (iso groupe iso rhésus phénotypé)
- ☞ Prévenir et traiter les infections:
 - Prophylaxie: isolement dans une chambre stérile, hygiène corporelle stricte, limitation des visites
 - Traiter tout foyer infectieux par une antibiothérapie adaptée
- ☞ Prévenir et traiter les hémorragies:
 - Mesures générales: les injections IM sont contre-indiquées, éviter le brossage des dents et pas de prise d'AINS et d'Aspégic.
 - Transfuser des concentrés plaquettaires (CSP ou CUP)

B-TRT fond:

- **Les androgènes:** devant toute AM modérée

NILEVAR 1 à 2 mg/kg/j

-**Immunosuppresseurs** : chez les sujets AM sévère âgés de plus de 40 ans ou les sujets jeunes n'ayant pas de donneur HLA compatible:

- Ciclosporine
- Sérum anti lymphocytaire (SAL) à partir du sérum du cheval ou du lapin
- ou l'association des deux

- **Grefe de moelle osseuse allo génique** ; à partir d'un donneur HLA compatible dans la fratrie, Indiquée chez les sujets jeunes entre 20 et 40 ans devant toute AM sévère

Suivi des patients

- Chez les répondeurs (indépendance transfusionnelle et PNN > 1.5 G/L) tous les 2 ou 3 mois.

- Pour les autres patients :
 - Hémogramme : Hb pour le suivi transfusionnel et Nbr PNN pour le risque infectieux
 - Surveillance d'une iatrogénie : alloimmunisation (RAI à 10j et 1 mois), maladies infectieuses transmissibles (sérologies virales, dosage des ALAT), ferritinémie (surcharge en fer).

- Chez les patients traités par la ciclosporine :
 - Hémogramme
 - Bilan hépatique (ALAT, ASAT, gamma GT, bilirubine totale)
 - Bilan rénal (ionogramme sanguin, urée, créatinine),
 - Bilan lipidique (CT, HDL-C, LDL-C, TG).