

Université ABOU BAKER BELKAID TLEMCEN
Faculté de médecine Benzerdjeb Benaouda
Unité onco-hématologie
étudiants 4^{ème} année médecine

Aplasie médullaire

Présenté par: Dr HOUTI
née GUERD.N
Maitre de conférences A
hématologie

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- **Définir** une aplasie médullaire
- **Poser** le diagnostic par des examens complémentaires pertinents.
- **Rechercher** l'étiologie
- **Classer** la maladie selon le degré de sévérité
- **Connaitre** les principes de la prise en charge thérapeutique

Plan

I. DEFINITION. GENERALITES

II. PHYSIOPATHOLOGIE

III. ETUDE CLINIQUE

IV. DIAGNOSTIC: positif
Différentiel
Etiologique

V. PRONOSTIC

VI. TRAITEMENT

I.Définition.Généralités

- **L'aplasie médullaire(AM):** →déficit **quantitatif** de l'hématopoïèse (disparition totale ou partielle du tissu hématopoïétique en absence de tout envahissement médullaire par un processus malin). Responsable **d'insuffisance sanguine**
- L'AM peut être **congénitale ou acquise** , AM acquise peut être **primitive ou secondaire**.
- Maladie rare →incidence est de $2/10^6$ H.
- Grave →complications (infectieuses , hémorragiques)

II. Physiopathologie

Classiquement 3 mécanismes sont envisagés dans la genèse de l'AM:

- **Déficit intrinsèque**: déplétion des cellules souches hématopoïétiques, alors que le déficit qualitatif reste moins documenté.
- **Microenvironnement**: évoqué devant les travaux de culture par cross over suggèrent l'atteinte du microenvironnement .
- **Maladie dys-immunitaire**: les cellules souches deviennent la cible du système immunitaire
→ augmentation de l'apoptose des CD34⁺.

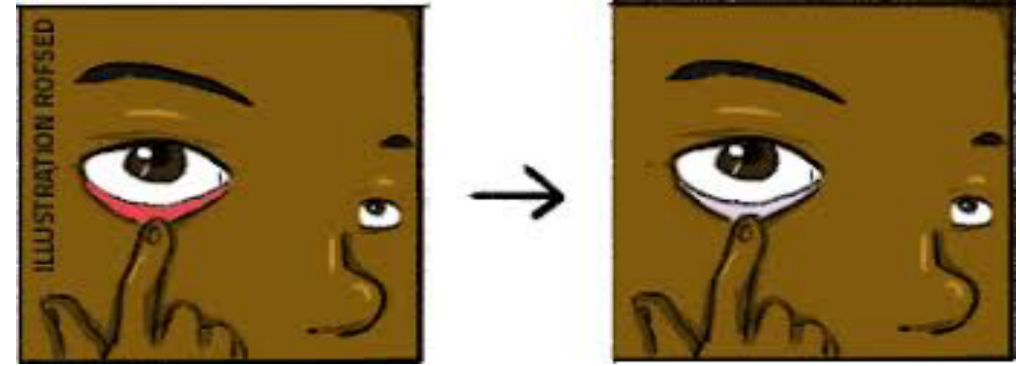
III. Etude clinique:

A- Circonstances de découvertes: Le début peut être

- **insidieux** avec une asthénie , pâleur témoin d'un syndrome anémique
- **brutal** par l'apparition d'un syndrome hémorragique ou infectieux.

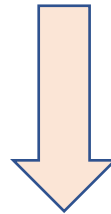
B. Examen clinique : un tableau **d'insuffisance sanguine** +/- complète:

- **Syndrome anémique**: signes fonctionnels proportionnels au degré de l'anémie
- **Syndrome hémorragique** : cutané ou muqueux soit discret ou d'emblé sévère avec un purpura extensif (bulles hémorragiques buccales), saignements viscéraux, hémorragies rétinienes.
- **Syndrome infectieux** : svt absent malgré une neutropénie sévère , parfois fièvre, infections ORL récidivantes (angine ulcéronécrotique), infections pulmonaires...



❖ Le reste de l'examen recherche :

- syndrome tumoral (ADP, SMP)
- douleur osseuse
- troubles neurologiques.



NB: négatifs dans la forme idiopathique

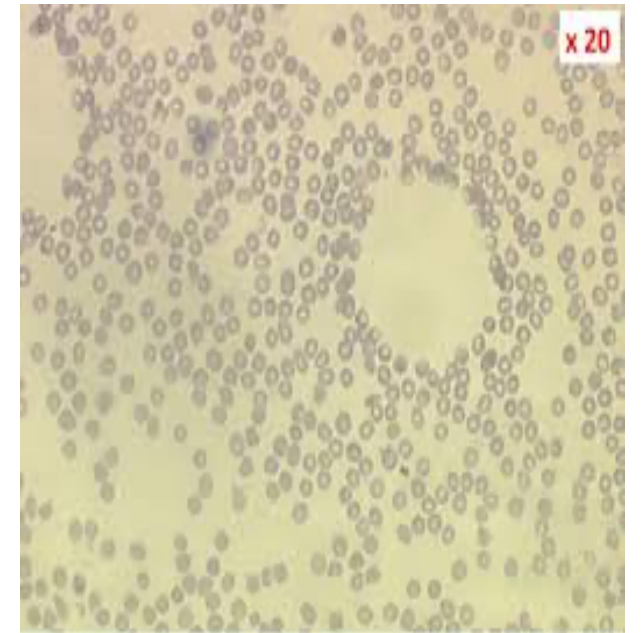
C. Examens complémentaires:

1- Hémogramme: atteinte des 3 lignées (**pancytopénie**)

- **Anémie:** variable $HB < 10 \text{ g/dl}$
normocytaire normochrome parfois discrètement macrocytaire, arégénérative.
- **Leuco-neutropénie:** ($GB < 4\,000/\text{mm}^3$ et $PNN < 1\,500/\text{mm}^3$)
- **Thrombopénie:** $< 150\,000/\text{mm}^3$
- Absence de cellules anormales sur le frottis sanguin.

2- Myélogramme : moelle **pauvre** ou **désertique**, disparition totale ou presque des cellules myéloïdes. Reste quelques lymphocytes et plasmocytes.

Avec absence de signes de dysmyélopoïèse ou des cellules anormales.



3- Biopsie ostéo-médullaire : confirme le diagnostic+++ → la moelle **hypo cellulaire** voir **désertique** avec présence d'adipocytes et d'œdème hémorragique. Pas d'envahissement cellulaire ni de fibrose.



BOM de cellularité normale
: les lamelles osseuses délimitent des logettes, contenant les cellules de l'hématopoïèse (en violet) et des globules graisseux (zones translucides).

BOM hypoplasique: les globules graisseux sont nombreux et le tissu myéloïde est très peu représenté (coloration HES)

Autres examens complémentaires:

- **Caryotype médullaire** et périphérique à la recherche d'anomalies chromosomiques spécifiques dans les formes constitutionnelles.
- **Cytométrie en flux** à la recherche d'un clone HPN
- **sérologies virales** : hépatites A, B et C, VIH, CMV.
- **bilan hépatique**

IV.DIAGNOSTIC

1.Diagnostic positif

- **Evoqué**: tableau d'insuffisance sanguine
- **Orienté par** : hémogramme, myélogramme
- **Confirmé par** : biopsie ostéo-médullaire.

2.Diagnostic différentiel:

➤ Causes périphériques:

- PTI compliqué d'anémie
- Syndrome d'EVANS
- Hypersplénisme

➤ Causes centrales

1-Extra-hématologie:

- Métastases médullaires
- TBC hématopoïétique.

2-hématologique

- anémies mégaloblastiques
- Les syndromes myélodysplasiques
- Leucémies aiguës
- Fibroses médullaires

3.Diagnostic étiologique:

- ❑ AM constitutionnelle ou congénitale: très rares, elles sont liés à l'existence d'une anomalie du génome de la CSH; évoquées des le jeune âge notamment chez les patients qui présentent certaines maladies constitutionnelles prédisposant à une AM:
- **Maladie de FANCONI**: transmission autosomale récessive, apparait 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 aigue.
- **la dyskératose congénitale** (anomalies morphologiques associées; évolution vers une AM
- **la maladie de Schwachman**: Pc péjoratif risque d'évolution vers une LAM, MDS
- **l'anémie de Blackfan - Diamond** : erythroblastopenie constitutionnelle.

□ AM acquises:

❖ AM acquises secondaires:

- ✓ maladies auto immunes : ex: polyarthrite rhumatoïde
 - ✓ Médicaments: sels d'or , analgésiques, anti inflammatoires, chloramphénicol...
 - ✓ Toxiques: les dérivés de benzène, pesticides ou insecticides
 - ✓ Infectieuses: les hépatites virales, HIV, TBC
 - ✓ grossesses: rare svt avec régression spontané après l'accouchement
 - ✓ Hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN): peut être révélée par une AM
- ❖ AM acquise primitive ou idiopathique : diagnostic d'exclusion

V. PRONOSTIC

❖ CRITERES DE GRAVITE selon l'index de **Camitta et EBMT**

- Réticulocytes $< 60\ 000/\text{mm}^3$
- PNN $< 500/\text{mm}^3$
- Plaquettes $< 20\ 000/\text{mm}^3$

- **AM modérée:** $\text{plq} > 20000 \text{ el}/\text{mm}^3$, $\text{PNN} > 500/\text{mm}^3$, Réticulocytes $> 60\ 000/\text{mm}^3$

- **AM sévère:** $\text{plq} < 20000 \text{ el}/\text{mm}^3$, $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$ et/ou Réticulocytes $< 60\ 000/\text{mm}^3$

- **AM très sévère (selon EBMT) → AM sévère + PNN $< 200 \text{ el}/\text{mm}^3$.**

- **D' autres facteurs peuvent influencer le pronostic:**
 - L'âge du patient
 - L'étiologie
 - L'existence de donneur HLA compatible
 - La réponse au traitement.

VI.TRAITEMENT

But:

- Maintenir le patient en vie par un traitement symptomatique adapté
- Prévenir et traitement des complications
- obtenir une indépendance transfusionnelle par un traitement de fond
- Viser la guérison par une greffe de cellules souches allogénique.
- TRT étiologique lorsqu'il est possible.

MOYENS:

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

- **Traiter l'anémie:** transfusions de culots globulaires
- **Prévenir et traiter les infections:**
 - Prophylaxie:** isolement, hygiène corporelle stricte, antibioprophylaxie.
 - TRT curatif:** Traiter les foyers infectieux par une antibiothérapie adaptée.
- **Prévenir et traiter les hémorragies:**
 - **Mesures générales:** proscrire les injections IM ,le brossage des dents , les AINS et les médicaments qui interfèrent avec l'hémostase
 - **Transfuser** des concentrés plaquettaires (CSP ou CUP)

B-TRT fond:

➤ **Les androgènes:**

NILEVAR cp (10mg) 1 à 2 mg/kg/j ;

Danazol cp (200mg) 400 à 600mg/j

➤ **Immunosuppresseurs :**

- Ciclosporine sirop 5à 10mg/ kg
- Sérum anti lymphocytaire (SAL)
- Association SAL – Ciclosporine

➤ **Agonistes de la Thrombopoïétine (TPO) :** Eltrombopag (revolade cp50mg)

➤ **Greffe de moelle osseuse allo génique:** à partir d'un donneur HLA compatible dans la fratrie.

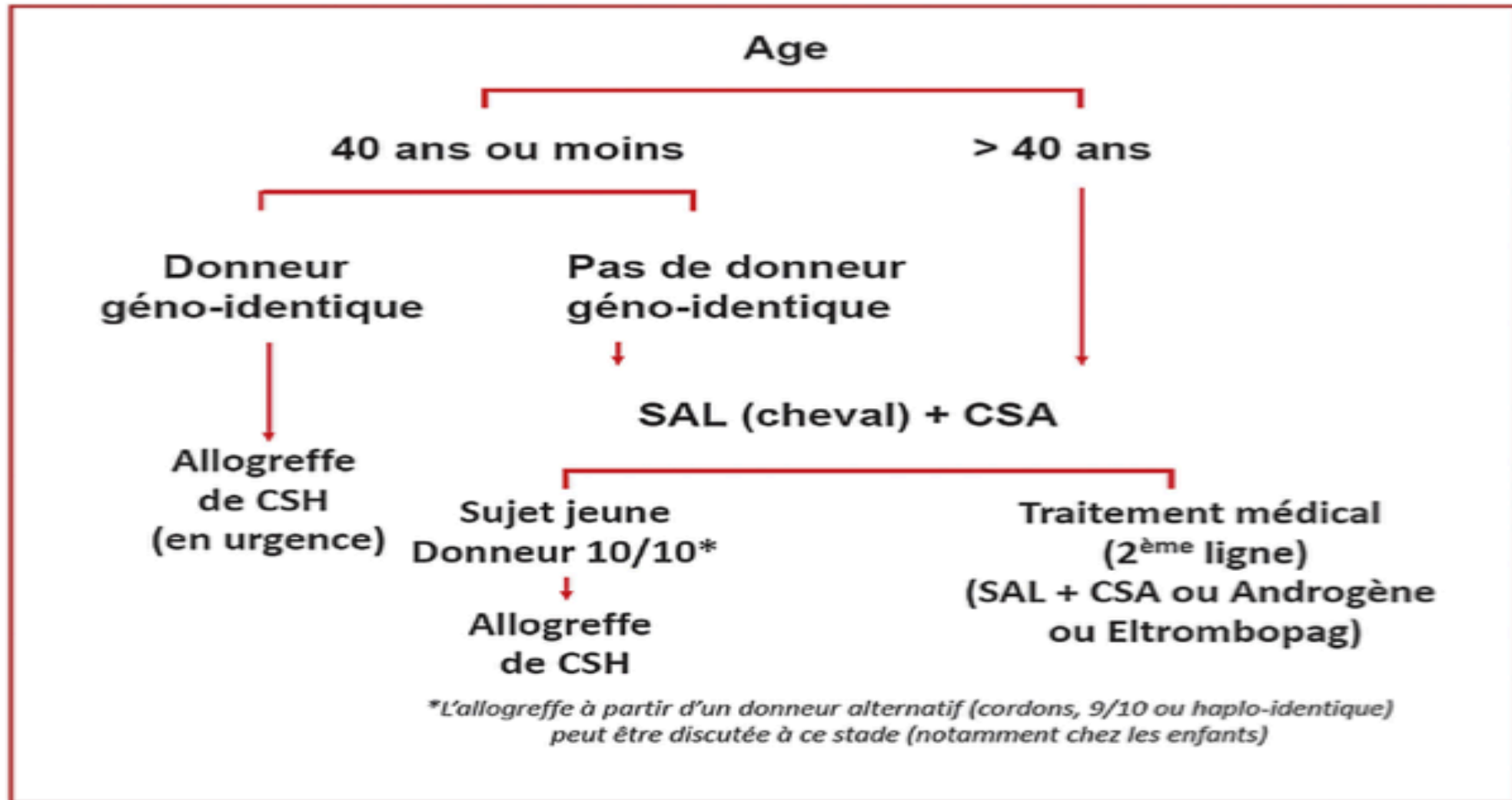
C-INDICATION

Aplasie médullaire acquise secondaire → traitement étiologique

➤ **Aplasie médullaire acquise primitive** en fonction de l'âge du patient ,la sévérité , l'existence d'un donneur HLA compatible

- **Aplasie médullaire modérée** → androgènes, immunosuppresseurs. Délais de réponse: 3 à 6 mois, pour une durée minimum 12 mois de traitement
- **Aplasie médullaire sévère:** (voir le diagramme)

Algorithme de prise en charge de l'aplasie médullaire idiopathique sévère



SAL : sérum antilymphocytaire ; CSA : ciclosporine ; CSH : cellules souches hématopoïétiques.

Résultats

- **GMO** → survie globale à 10ans est de 60 à 70%. (mortalité 10 à 30 %).
- L'association **SAL /CICLOSPORINE** → 65% de réponses.
- L'AM très sévère reste de pronostic redoutable.