

Les aplasies médullaires

1-Definition

L'A M est un arrêt de production des éléments figurés du sang (GB, GR, PLQ) par une moelle osseuse défaillante qui peut être en relation avec une lésion acquise ou congénitale des cellules souches aboutissant à une pancytopenie lorsque aucune cause n'est retrouvée on parle d'AM idiopathique

Cette définition exclut les cytopénies pures d'une lignée par défaut de production et post chimiothérapie.

3-epidèmiologie

La fréquence est mal connue, elle serait de 2 /million d'habitants / an. en occident

Le taux de cause toxique semble le plus important .il existe 2 pics de fréquence selon l'âge : l'un entre 15 -30 ans t l'autre entre 50-60 ans. Elle est rare chez l'enfant

2-physiopathologie

Il s'agit d'une anomalie quantitative qui peut être soit acquise ou congénitale dont le mécanisme physiopathologique est mal connu mais 3 groupes de mécanisme possible sont envisagés :

1-une lésion directe de la cellule souche hémato-poïétique : c'est :

- lésions acquises par l'exposition à des toxiques physiques ou chimiques qui altèrent les capacités d'auto- renouvellement et de différenciation des cellules souches hématopoïétiques.

-ou des lésions constitutionnelles en rapport avec une anomalie de la structure protéique intra- cellulaire.

2- soit une lésion du microenvironnement en rapport avec une anomalie de la sécrétion des facteurs hématopoïétiques

3-beaucoup d'arguments plaident en faveur d'une origine immunologique : libération par les lymphocytes T de certaines substances (cytokines) qui ont une action suppressive voire destructrice sur les cellules hématopoïétiques et entrant dans le cadre des aplasies primitives.

4-les signes cliniques

Le début peut être aigu ou chronique marqué par les signes cliniques de l'insuffisance médullaire à des degrés variables :

-le syndrome anémique : pâleur cutaneo muqueuse franche dans les formes sévères avec les signes d'accompagnement : dyspnée d'effort, palpitation et asthénie

-le syndrome hémorragique : purpura cutané diffus fait de pétéchies et d'ecchymoses, d'hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragie, hémorragie génitale chez la femme) les hémorragies viscérales et cérébro méningées sont de mauvais pronostic.

-le syndrome infectieux : est une cause de mortalité, signalé par une fièvre $> 38^{\circ} C$, les foyers infectieux fréquemment rencontrés sont les angines et les infections ano- rectales .

-le syndrome tumoral est absent, il n'y a ni splénomégalie, ni ADP, ni hépatomégalie et ni de douleurs osseuses.

5-les signes biologiques

1- hémogramme : montre une pancytopenie.

-l'anémie est normochrome normocytaire , le taux d'Hb est $< 7\text{g/dl}$; le taux de réticulocyte est $< 25000\text{mm}^3$.

-une leucopénie : GB $< 4000/\text{mm}^3$ avec neutropénie ; PN $< 1500/\text{mm}^3$ voire $< 200\text{mm}^3$, le taux des lymphocytes est augmenter, normal, ou diminuer. plaquettes diminuer.

2-myelogramme : montre une moelle osseuse pauvre ou désertique le pourcentage des lymphocytes et parfois des plasmocytes est relativement augmenté la pancytopenie est d'origine centrale.

3-la biopsie médullaire a un intérêt diagnostique et pronostic : elle apprécie le degré de richesse médullaire, la présence de l'œdème, de suffusion hémorragiques, de lésion du réseau réticulinique qui sont des facteurs de mauvais pronostic.

6-Etiologies

L'étiologie est difficile, elle repose sur l'interrogatoire et les examens complémentaires.

* les aplasies médullaires héréditaires : elles sont retrouvées chez l'enfant et l'adulte jeune (5 -15 ans).la plus fréquente est la maladie de fanconi : elle est a transmission autosomale récessive , l'anomalie chromosomique est mise en évidence par le caryotype .outre les signes d' insuffisance médullaire on retrouve des malformation osseuses , viscérales(rein en fer a cheval) , microphthalmie avec microcéphalie et taches mélaniques disséminées .

L'évolution se fait vers l'aggravation où l'apparition de leucémie secondaire dans 20 -30% .la greffe de cellules souches hématopoïétiques est efficace.

* les aplasies médullaires acquises :

-les causes toxiques : ce sont les plus fréquentes , le risque est lié à la dose , elles sont représentées par le benzène , les radiations ionisantes , les pesticides, les antimétabolites, le chloramphénicol , la phénylbutazone , les sels d'or , certains sulfamides , certains neuroleptiques et antithyroïdiens de synthèse , les teintures de cheveux et d'autres facteurs .

-les causes infectieuses sont les plus rares mais redoutables, ce sont l'hépatite virale et la tuberculose des organes hématopoïétiques.

-la maladie de Marchiafava –Micheli : elle évolue rarement vers une aplasie médullaire .il s'agit d'une anémie hémolytique acquise par anomalie de la membrane.

* les formes idiopathiques représentent 50-70%, elles sont retenues lorsqu'il n'y a pas de causes décelables.

7-diagnostic positif

-le diagnostic d'AM est généralement facile à poser, il est basé sur :

*l'examen clinique : met en évidence des signes d'insuffisance médullaire sans signes tumoraux

*l'examen biologique : met en évidence une pancytopenie de cause centrale.

* la biopsie de moelle qui confirmera le diagnostic en montrant une moelle pauvre ou désertique sans cellules anormales.

8-diagnostic différentiel : il se pose avec les pancytopenie :

1-les pancytopenies d'origine périphérique : elle ne pose pas de problème diagnostique, il s'agit de pancytopenie immunologiques ou d'hypersplénisme mais dans ce cas il existe une splénomégalie, la moelle est riche

2-les pancytopenie d'origine centrale : la moelle et la biopsie médullaire permettent de poser le diagnostic.

-par infiltration médullaire ; une leucémie aigue , un lymphome , un myélome , les métastases néoplasiques.

-les anémies mégaloblastiques : par carence en vit B 12 ou en folates.

-les myelodysplasies ou anémie réfractaire.

-les myelofibrose ; splénomégalie myéloïde, LMC, la polyglobulie.

9-Evolution et Pronostic

L'évolution peut être aigue ou chronique, elle dépend de la sévérité de l'aplasie

-sans traitement la mortalité touche près de 70% des malades dans les premiers mois de la maladie .

-après traitement l'évolution se fait soit vers la guérison soit vers le passage vers la chronicité

Pronostic : les facteurs de mauvais pronostic sont cliniques et biologiques

A- clinique : un début brutal, l'âge jeune ou avancé, l'importance des syndromes infectieux ou hémorragiques, l'étiologie (les aplasies dus a l'hépatite et a la tuberculose)

B- biologie : les critères de camita sont utilisés pour définir la gravité de la maladie : les paramètres sont : les réticulocytes $< 20000/\text{mm}^3$, PN $< 500/\text{mm}^3$, plaquettes $< 20000/\text{mm}^3$; un faible pourcentage de cellules myéloïdes au myélogramme $< 25\%$.

Lorsque 2 ou 3 critères sont retrouvés on parle d'aplasie médullaire sévère.

10-traitement

A- le but : maintenir la survie grâce a un traitement symptomatique et obtenir la guérison grâce a un traitement curatif.

B – traitement symptomatique : il est essentiel

-correction de l'anémie par des culots globulaires phénotypes ; l'hémoglobine doit être $> 8 \text{ g/dl}$ traitement du syndrome hémorragique par les corticoïdes à dose hémostatique ($0.5 \text{ mg / kg / jour}$) et les transfusions de plaquettes. Les concentrés standards de plaquettes (CSP) sont données a raison d'une unité / $7-10 \text{ kg}$; les concentrés unitaires (CUP sont obtenues par cytophérèse a partir d' un seul donneur , la dose est de $6-8 \text{ u/m}^2$ ($1\text{u} = 10^{10}$ plaquettes) les règles de la sécurité transfusionnelle doivent être respectés .

-prévention et traitement des infections : particulièrement lorsque le taux des neutrophiles est $< 500/\text{mm}^3$. isoler le malade dans une chambre stérile. Les hémocultures sont faites en cas de fièvre $> 38^\circ \text{ C}$ ainsi que des prélèvements ORL , ECBU , afin de rechercher le germe en cause et d'établir un antibiogramme .une association d'antibiotique a large spectre tels qu'une bêta lactamine et un aminoside est administrée, elle sera adaptée au germe en cause. Le zovirax en cas d'infection virale.

C -Traitement curatif

-traiter l'étiologie (tuberculose et éviter les médicaments toxiques)

-les androgènes (nilevar) sont utilisés dans les aplasies modérées ; ils ont une action stimulatrice sur l'érythropoïèse .ils sont prescrit à la dose de 1 mg/kg / jour pendant 12 – 18 mois puis dégression progressive sur une année .les effets secondaires mineurs sont : l'hirsutisme , acné , la raucité de la voix , la prise de poids , la rétention hydrosaline. Les effets majeurs sont le nanisme chez l'enfant, une poussée d'adénome prostatique et même un cancer prostatique et un hépatome bénin ou malin.

- les immunosuppresseurs :

* le sérum anti-lymphocytaire (SAL) à raison d 2.5 mg/kg/j pendant 5 jours, un a deux cures associées a des bol us de méthyle -prédnisolone.l'amélioration de l'hématopoïèse se

fait en 8-10 semaines dans 40-60% des cas .le traitement se fait en milieu hospitalier car il existe des risques de chocs anaphylactique, d'infection, et d'hémorragie les rechutes sont possibles.

* la ciclosporine (Nèoral) : elle inhibe la production et le récepteur de l'interleukine2.la dose est de 5 mg/ kg / j en 2 prises ; seule ou associée à d'autres immunosuppresseurs , la rétention hydrosalée, les paresthésies , l'HTA , les troubles gastro-intestinaux.

-la greffe de moelle osseuse allogénique : elle est indiquée dans l'aplasie médullaire sévère (PN<200/mm³), chez les sujets de moins de 40 ans et ayant un donneur HLA compatible, le receveur subit un conditionnement par une chimiothérapie a forte dose et une irradiation thoraco-abdominale, la moelle du donneur est prélevée par ponction - aspiration multiple sous anesthésie générale

-les risques d'infections bactériennes, virales et mycosiques sont a craindre pendant plusieurs mois

Le risque est la maladie de greffon contre l'hôte (GVH) qui est due a une réaction immune des lymphocytes du donneur contre les cellules du receveur, elle se traduit cliniquement dans la phase aigue durant les 3 premiers mois par une érythrodermie, une diarrhée , une atteinte hépatique et des surinfections qui peuvent être mortelle et elle survient dans 21 % des cas . on la prévient par l'administration de cyclosporine A .

La VGH chronique survient au delà de 3 mois et dans 26% des cas, elle gêne la qualité de vie elle nécessite un traitement par les immunosuppresseurs.

-le rejet de greffe survient dans 10% des cas.

-la GMO permet de guérir 60-70 % d'aplasie médullaires graves

Le sang du cordon ombilical riche en cellules souches hématopoïétiques peut remplacer la moelle du malade, il diminue le risque de la GVH.