

# Les aplasies médullaires

## Introduction

**Définition** : insuffisances médullaires quantitatives, secondaires à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale. Elles peuvent être congénitales ou acquise : primitive ou secondaire.

Elles sont liées à une réduction du nombre des cellules souches pluripotentes susceptibles de se différencier.

Elles mettent en jeu le pronostic vital initial par le risque infectieux et hémorragique.

## Epidémiologie.

Maladies rares : incidence = 2 cas/100000 H/an. cet incidence est triplée en Asie.

## Physiopathologie

Dans la majorité des cas la destruction des progéniteurs semblent d'origine immune, mais on ne connaît pas le mécanisme exacte d'activation des cellules T.

Des auto antigènes (encore mal connus) entraînent la stimulation de cellules T cytotoxiques CD8+ exprimant des cytokines Th1, et des cellules porteuse d'Ag (APC), qui induisent une augmentation de l'activation cellulaire T, ce qui aboutit à une synthèse accrue d'IFN  $\gamma$ , de TNF $\alpha$  et d'IL-2.

Ces cytokines induisent l'expansion clonale de cellules T, ce qui entraîne en retour une augmentation de production d'IFN  $\gamma$ , de TNF $\alpha$ .

Ces 2 cytokines agissent sur les progéniteurs précoces de l'hématopoïèse CD34+ en induisant leur apoptose.).

Dans certains cas il s'agit d'une anomalie de la cellule souche hématopoïétique qui présente des anomalies chromosomiques comme dans la maladie de Fanconi

Parfois l'inducteur des aplasies médullaires est une anomalie du microenvironnement

## 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.

### -Tableau clinique

Il existe deux formes cliniques

**Forme aiguë** : le début est brutal

Le tableau clinique associe

- syndrome anémique : asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie, dyspnée, vertige.

- signes infectieux : tableau d'infection bactérienne sévère

- signes hémorragiques : purpura pétéchial et ecchymotique, épistaxis, gingivorragies, hématurie, métrorragies. Lors des thrombopénies majeures, les hémorragies rétinienne ou cérébro-méningées gravissimes sont à craindre (rechercher les hémorragies rétinienne au fond d'œil).

Il n'y a pas de syndrome tumoral.

**Forme chronique** : le début est insidieux

Le tableau clinique est fait d'un syndrome anémique associé à un syndrome hémorragique cutané rarement muqueux, on note l'absence de syndrome infectieux

## **Biologie.**

### **5.1. L'hémogramme**

Pan cytopénie plus ou moins sévère.

L'anémie est normocytaire, normochrome, parfois discrètement macrocytaire (VGM jusqu'à 105 fl.), arégénérative (réticulocytes < 20000 elts/mm<sup>3</sup>).

La leucopénie : essentiellement neutropénie, mais parfois diminution globale des leucocytes.

La thrombopénie est habituelle, parfois majeure.

Absence de cellules anormales sur le frottis sanguin.

Le myélogramme et la PBO.

Myélogramme : moelle pauvre en cellules, avec raréfaction des 3 lignées myéloïdes et augmentation relative du nombre des lymphocytes, plasmocytes et cellules histiocytaires. Souvent des mastocytes sont visibles. Absence de signes de dysmyélopoïèse ou de cellules anormales.

Mais un myélogramme pauvre ne peut à lui seul affirmer l'aplasie médullaire et la biopsie ostéo-médullaire est indispensable.

PBO : moelle hypocellulaire voire désertique, avec de 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. (moelle totalement désertique = moelle sureau).

Autres examens biologiques

Etude cytogénétique.

Caryotype médullaire : à la recherche d'une trisomie 8 ou d'une monosomie 7 (signes d'évolution) et, d'une fragilité chromosomique excessive. Chez les patients jusqu'à 40 ans on peut évoquer la possibilité d'une maladie de Fanconi.

Cultures de progéniteurs en milieu semi solide

Les progéniteurs sont rares ou absents, avec une réponse faible de la moelle à la stimulation par facteurs de croissance hématopoïétiques.

Scintigraphies

- Incorporation de l'Indium –Transferrine. Cette méthode montre les sites qui incorporent le fer : la captation médullaire est nulle dans les aplasies

Bilan biologique étiologique

- bilan bactériologique et virologique : IDR à la tuberculine, recherche de BK sérologies virales (HIV, hépatites A, B ET C ; EBV, parvovirus b19, CMV).

- anticorps anti nucléaires.

- facteur rhumatoïde.

-HPN.

Bilan prégreffe de MO :

- Groupe sanguin + phénotype érythrocytaire complet (avant toute transfusion).

- Recherche d'agglutinines irrégulières.

- groupage HLA du patient et de sa fratrie.

## **Évolution :**

Critère de sévérité de Camita : des 3 critères suivants

Richesse médullaire < 25%

Neutrophiles < 500 elts/mm<sup>3</sup>

Plaquettes < 20000 elts/mm<sup>3</sup>

Réticulocytes < 20000 elts/mm<sup>3</sup>

Les patients ayant des critères de gravité ont en général une évolution catastrophique et constituent une indication de greffe en première intention

Les aplasies plus modérées ont souvent une évolution plus lente.

Les aplasies aiguës spontanément résolutive en quelques semaines sont rares mais doivent faire suspecter, surtout chez l'enfant, l'éclosion d'une leucémie dans les mois suivants.

## **Etiologies**

Formes constitutionnelles.

-Maladie de Fanconi : Affection rare, transmise sur le mode autosomique récessif survenant chez l'enfant et l'adolescent (4-20 ans). L'aplasie s'accompagne de malformations rénales, osseuses (avec pouces mal implantés) et cutanées avec taches mélaniques (« café au lait », 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 aiguë ou un autre cancer.

Le caryotype est réalisé par rapport à un témoin : on compte le nombre de mitoses avec cassures chromosomiques chez le malade et le témoin : nombreuses mitoses anormales chez le malade, et très peu chez le témoin.

-Dyskératose congénitale

-Insuffisance pancréatique

-Formes acquises.

-la majorité des patients (> 80%) présente une aplasie médullaire idiopathique, vraisemblablement de nature auto-immune.

- association avec une autre maladie : syndromes myélodysplasiques hypoplasiques, HNP.

- divers médicaments peuvent être incriminés (thiophénicol, chloramphénicol, sulfamides, sels d'or, phénylbutazone, indométacine, phénothiazines, amidopyrine, hydantoïnes, antithyroïdiens de synthèse ; tout médicament nouveau est a priori suspect). Cependant les médicaments sont plus souvent hypoplasants que véritablement aplasants.

- toxiques : dérivés du benzène, organochlorés, insecticides, pesticides,...

- irradiations et chimiothérapies

- agents infectieux : hépatites virales (nonA, nonB, nonC), hépatite B, hépatite C d'installation souvent brutale et gravissime. Les autres infections virales (CMV, EBV, herpes, HIV) sont plus hypoplasantes qu'aplasantes.

-Tuberculose des organes hématopoïétiques

## **Pronostique.**

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

## **Traitement**

- Transfusion de GR lavés, déplasmatisés, déleucocytés et déplaquettes, à défaut des culots globulaires iso groupe iso rhésus phénotypés.
  - Transfusion de plaquettes.
  - Traitement anti infectieux : ATB, anti fongique, antiviral, antiparasitaire.
  - Greffe de moelle osseuse allogénique : en première intention avant 40 ans dans les formes graves.
  - Traitement immunosuppresseur avec sérum antilymphocytaire associé à la ciclosporine ou la ciclosporine seule dans les formes idiopathiques.
- Endogène : réservés aux formes réfractaires, ils agissent surtout sur la lignée rouge