



APLASIE MEDULLAIRE CHEZ L'ENFANT



2017/2018

REALISE PAR LES DEUX INTERNES :

- 1- BENMEHDI Sihem.
- 2- BENSOLTANE Amira.

Encadré par :
- Dr DIB

REMERCIEMENT

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de la Faculté de médecine, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous tenant à remercier sincèrement Dr DIB, qui en tant que encadreur de mémoire, qui été toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'ils ont bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes...

SOMMAIRE

A/-partie théorique :

- Lexique des abréviations
- Introduction
- Objectifs de l'étude
- Physiopathologie
- Epidémiologie
- Clinique
- Paraclinique
- Etiologies
- Diagnostic
- Traitement
- Evolution et pronostic
- Suivi
- Conclusion

B/-partie pratique :

- But
- Matériels et méthodes
- Résultats
- Discussion
- conclusion

Partie théorique

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

AM: Aplasie médullaire

CSH: Cellules souches hématopoïétiques

MH: Motif d'hospitalisation

ATCD: Antécédents

HDM: Histoire de la maladie

FR: fréquence respiratoire

FC: fréquence cardiaque

TA: Tension artérielle

DS: Déviations Standards

RSP: Retard staturo-pondéral

NFS: Numération formule Sanguine

Hb: hémoglobine

VGM: volume globulaire moyen

CCMH: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

GB: Globules blancs

Plq: Plaquettes

PNN: Polynucléaires neutrophiles

TP: Temps de Prothrombine

TCK: Temps de Céphaline Kaolin

BOM: biopsie ostéomédullaire

Sd: syndrome

PEC: prise en charge

C3G: Céphalosporines 3ème génération

INTRODUCTION



L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale.

L'arrêt de production des cellules souches hématopoïétiques(CSH) est responsable d'une défaillance globale de l'hématopoïèse et d'une pancytopénie.

Il peut s'agir d'une cause intrinsèque génétique dans les AM constitutionnelles ou d'une cause extrinsèque ou environnementale dans les AM acquises. L'AM est dite idiopathique quand la cause n'est pas connue.

L'AM est une affection rare dont les symptômes et la sévérité diffèrent d'un malade à l'autre, les formes modérées ne nécessitent qu'une simple surveillance.

La mortalité globale bien qu'en nette diminution, reste importante surtout pendant les premiers mois de la maladie. Le décès survient généralement suite à une hémorragie importante ou à une infection grave. Il existe un risque de survenue de myélodysplasie ou de leucémie aigue.

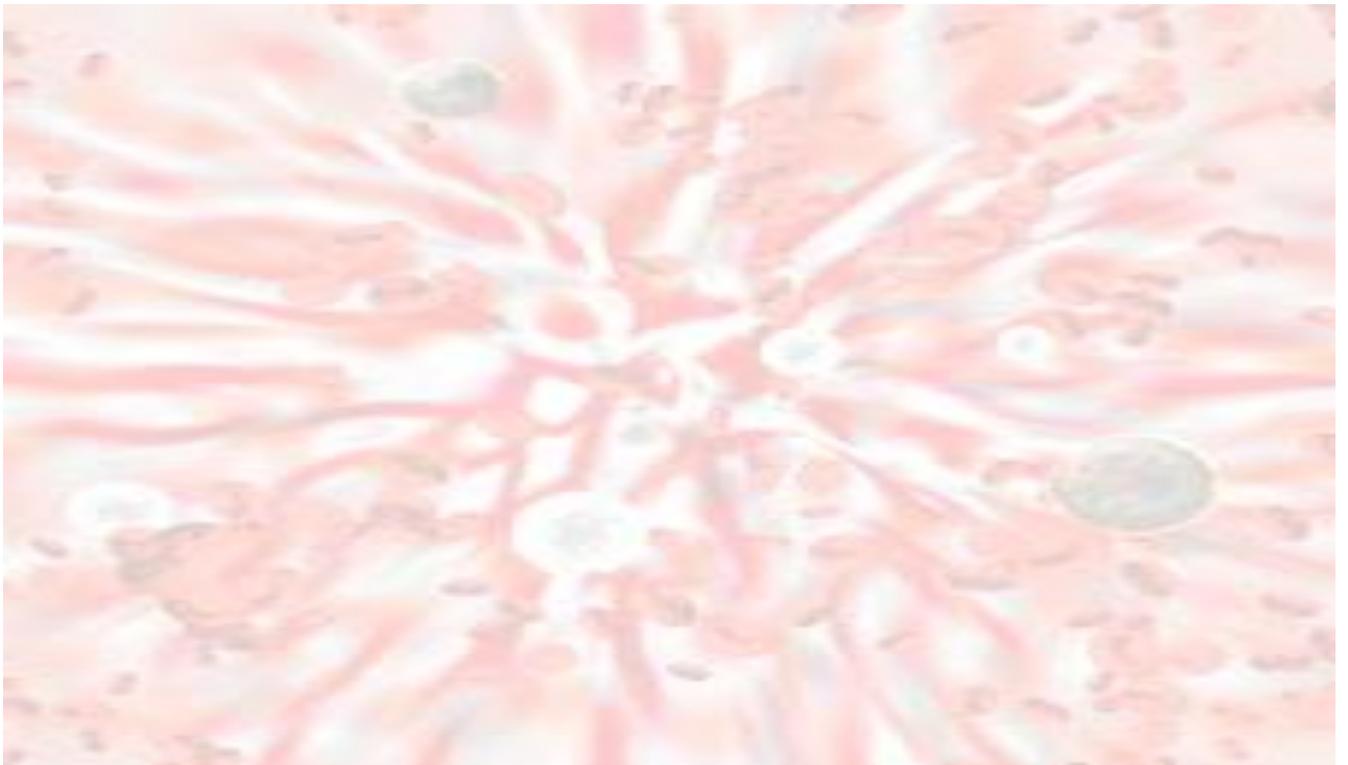
Dans les AM acquises sévères, l'association de sérum anti lymphocytaire (SAL) et ciclosporine est le traitement de choix en l'absence de donneur HLA identique dans la fratrie. Ce traitement permet d'améliorer la survie. Son principal inconvénient est la lenteur de ses effets.

La greffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) permet d'obtenir une guérison dans 70 à 80% des cas d'AM acquises sévères, la réaction du greffon contre l'hôte potentiellement mortelle, constitue la principale complication. La greffe de CSH est le seul traitement des formes constitutionnelles.

OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

- Rapporter les cas d'AM pris en charge au service de pédiatrie de CHU Tlemcen, durant une période de 4 ans.
- Faire une revue de la littérature en dégagant les difficultés de prise en charge.
- Relater les difficultés de prise en charge de cette pathologie dans notre contexte en insistant sur la nécessité d'une unité spécialisée d'hématologie pédiatrique.

PHYSIOPATHOLOGIE



Les différentes hypothèses physiopathologiques des AM, autrefois opposées, tendent, aujourd'hui à se faire réunir autour d'un concept général de mécanisme pouvant conduire à une insuffisance médullaire. (1, 2, 3, 4)
Classiquement 3 mécanismes sont envisagés dans la genèse de cette insuffisance médullaire:

✓ Un déficit intrinsèque de la cellule souche, hématopoïétique:

Il constitue la cause principale, voire exclusive des AM constitutionnelles, et une part significative des AM acquises.

✓ Un déficit de microenvironnement médullaire:

Son rôle est vraisemblablement minime dans les AM acquises et constitutionnelles.

✓ Un déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système

immunitaire:

Il constitue le mécanisme prépondérant dans les AM acquises et n'a pas de rôle démontré dans les AM constitutionnelles.

Concernant les AM acquises, il est improbable que l'on puisse démontrer qu'un seul des mécanismes envisagés puisse être tenu comme seul responsable de l'insuffisance médullaire des AM, à l'exception éventuelle de l'AM induite par des toxiques agissant directement sur la cellule souche telles que les irradiations ionisantes ou le benzène.

Sous le vocable d'AM est réuni un ensemble de maladies aux mécanismes physiopathologiques intriqués.

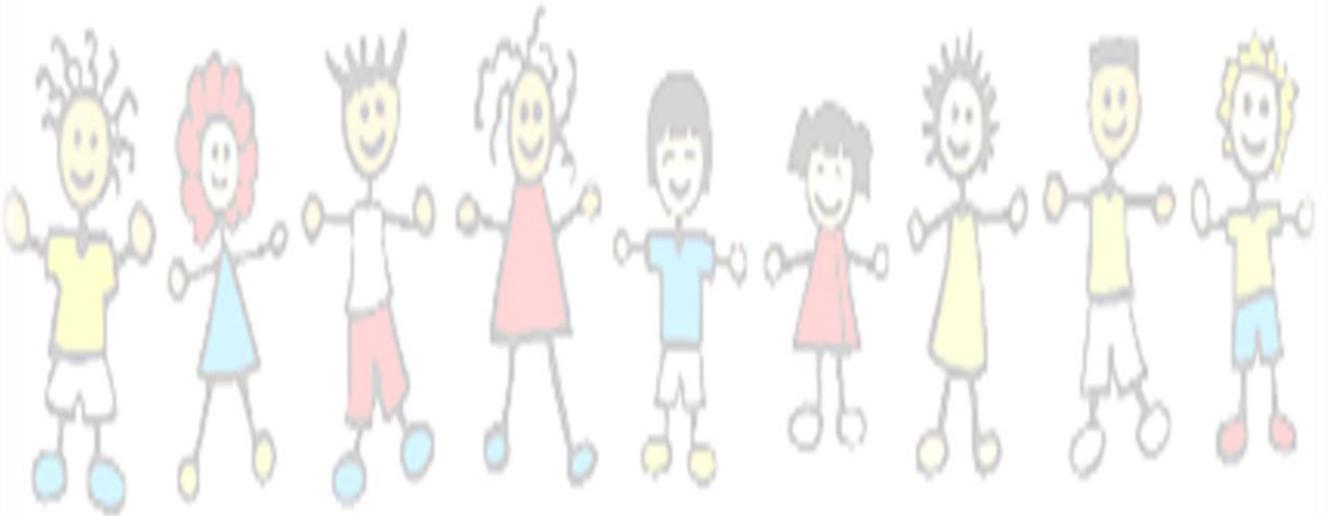
L'efficacité du traitement immunosuppresseur permet une amélioration de la formule sanguine et myélogramme, mais ces patients gardent une hématopoïèse foncièrement anormale et diminuée. De plus, l'atteinte primitive persiste et peut constituer la première étape vers la transformation cellulaire (initiation) qui conduira chez certains patients au développement

d'un syndrome myélodysplasique. Au contraire le système immunitaire peut être le *primum movens* dans d'autre cas.

L'hypothèse émise est que le système immunitaire reconnaît un épitope d'origine médicamenteuse ou virale présent sur la cellule souche qui devient donc la cible du système immunitaire (et conduit à une déplétion du pool des cellules souches). Dans ce cas, après traitement immunosuppresseur, l'hématopoïèse résiduelle est ici aussi fortement altérée et sujette de transformation.

L'AM désigne une insuffisance médullaire quantitative, à l'origine d'une cytopénie affectant les 3 lignées sanguines. Le diagnostic est évoqué cliniquement devant un syndrome d'insuffisance médullaire, il est confirmé par l'examen de la moelle: le myélogramme qui élimine un envahissement leucémique, métastatique ou myélodysplasique (anomalie fonctionnelle), ou montre une diminution globale de la cellularité, et la BOM qui confirme la présence d'une moelle de richesse diminuée, sans fibrose, avec une part de transformation adipeuse.

EPIDEMIOLOGIE



*** Fréquence;**

L'aplasie médullaire est une maladie rare, dont l'incidence est de dix cas par millions et par an, ce qui représente vingt fois moins que le myélome multiple et dix fois moins que les leucémies aiguës.

La maladie est plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique. Suivant les études, l'estimation de l'incidence de l'aplasie médullaire est difficile à préciser, et varie probablement en fonction des critères retenus pour affirmer le Diagnostic. Les études respectant les critères international Agranulocytosis Aplastic Anemia Study (IAAAS), montre des taux d'incidence assez proches les uns des autres même si l'incidence en Asie semble stable à peu près deux fois plus élevée que dans les pays occidentaux.

Actuellement L'incidence est de l'ordre de 2cas/millions d'habitants/an en Europe, elle atteint 6 en Thaïlande et 7,4 en chine tout âge confondu.

***Répartition Age-Sexe:**

L'incidence de l'AM décrit une courbe bimodale, avec un premier pic chez les sujets jeunes avant 20 ans, et un autre après 50 ans.

Dans notre série l'âge varie entre 1 et 14 ans, et ceci est identique aux résultats de l'étude faite en 2004 au service de pédiatrie du CHU Rennes (Ile-etVilaine).

Le faible niveau socio-économique emmenait la population à recourir à certaines pratiques peu conventionnelles telle l'automédication abusive.

CLINIQUE



L'AM se caractérise cliniquement par un syndrome d'insuffisance médullaire en rapport avec une insuffisance de l'hématopoïèse.

Le tableau clinique comporte de façon plus ou moins complète:

- o Un Syndrome anémique;
- o Un Syndrome hémorragique;
- o Un Syndrome infectieux;

a) Le syndrome anémique:

L'anémie peut s'exprimer par:

- o Une pâleur cutanéomuqueuse d'importance variable, d'apparition progressive ou brutale en cas d'hémorragie associée.
- o Une asthénie importante assez fréquemment inaugurale.
- o Une dyspnée d'effort voire de repos.
- o Des vertiges, des palpitations, des crises d'angor.
- o Un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation.

b) Syndrome hémorragique:

Du à la thrombopénie, qui peut être responsable au dessous d'un certain seuil de:

- o Purpura pétéchial ou Ecchymose.
- o Epistaxis, gingivorragies
- o Hématurie, hématomèses, métrorragies...

Lors des thrombopénies majeures, les hémorragies rétinienne ou cérébro-méningées gravissimes sont à craindre.

c) Syndrome infectieux:

Se manifeste par une fièvre, avec ou sans foyer infectieux cliniquement

décelable, parfois on peut avoir un tableau de septicémie bactérienne sévères.

Donc devant toute fièvre même isolée doit retenir l'attention!

dans l'étude faite au service de pédiatrie CHU Rennes, le syndrome hémorragique était présent chez 85,7% des cas, avec une prédominance égale du syndrome anémique et infectieux (42,8%). Alors que le syndrome infectieux venait en tête, suivi du syndrome anémique et enfin du syndrome hémorragique dans l'étude faite au CHU de Yopougon les mêmes résultats se sont retrouvés dans l'étude d'Elira.

PARACLINIQUE

L'AM comporte par définition une atteinte des trois lignées sanguines. Une atteinte dissociée est cependant possible au début.

◦**NFS**: montre une pancytopenie définie par l'association:

- o d'une anémie arégénérative, normochrome , normocytaire, ou macrorocytaire, associée à un taux bas de réticulocytes témoignant de la nature centrale de l'anémie. La réticulocytose est inférieure à 100/mm³ dans les formes graves, habituellement elle est comprise entre 15 et 70000/ .
- o D'une thrombopénie : plaquettes < 150 000/ .
- o D'une neutropénie qui est variable, < à 200/ , dans les formes graves, plus modérées (500- 1500/mm³) dans les formes chroniques.

Dans notre série, la NFS a montré une pancytopenie chez tous les malades, soit dans 100%, même résultats trouvés dans la série du CHU de Rennes. Pour l'étude faite au CHU Yopougon, l'hémogramme a montré une pancytopenie dans 85,3%, une bicytopenie dans 11,8% et une anémie isolée dans 2,9%, résultats similaires à ceux de Najean qui retrouvait fréquemment une pancytopenie, de même que Lewis.

Chez nos malades le taux d'hémoglobine a varié entre 2 et 10 g/dl avec une moyenne de 5,6 g/dl, et 62,5% des cas avaient un taux d'hémoglobine <7g/dl, ce qui concorde avec la série de Yopougon dont le taux d'Hémoglobine a varié entre 1,5 et 9.9 g/dl, avec une moyenne de 5,15 g/dl, alors que 62% des cas avaient un taux d'hémoglobine < à 6 g/dl. Au contraire dans la série du CHU de Rennes(8), le taux d'hémoglobine a varié entre 7 et 11,5 g/dl, avec une moyenne de 9,8 g/dl.

Tous les malades avaient une leucopénie, dont le taux de GB a varié entre 1100 et 3190/mm³, avec une moyenne de 3190/mm³.

La neutropénie a été retrouvée chez 75% des cas, alors que pour l'étude faite au CHU de Rennes (9) seulement 50% avaient une neutropénie.

◦ **Le myélogramme:**

L'étude de la moelle osseuse par aspiration médullaire apporte des renseignements de deux ordres:

o D'une part des renseignements quantitatifs en étudiant la richesse du tissu hématopoïétique.

o D'autre part des renseignements qualitatifs: la répartition du tissu hématopoïétique et les éventuelles réactions associées.

Dans l'AM l'anomalie quantitative est le fait essentiel: les trois lignées sont diminuées. Cette anomalie est constante dans les formes aiguës, par contre elle est variable dans les formes chroniques et le frottis peut apparaître de richesse normale.

L'atteinte des mégacaryocytes est la plus constante.

L'aspect morphologique des cellules myéloïdes est normal

et l'équilibre normal est conservé entre les différents stades de maturation.

Dans les AM, il montre une moelle pauvre, avec présence de lymphocytes augmentés en proportions, sans cellules anormales, ni troubles de maturation. Le degré de cellularité médullaire permet de définir une moelle hypoplasique 20 à 40% ou aplasique < 20% ou totalement déserte: "moelle de sureau".

Dans notre série, le myélogramme est désertique dans 25%, et pauvre dans 75% des cas, par contre pour l'étude faite au CHU de Yopougon (10), le myélogramme était désertique dans 55,9%, et pauvre dans 44,1%.

◦ **BOM:**

L'examen histologique de la moelle osseuse prélevée par biopsie de la

crête iliaque postérieure est d'une importance capitale pour le diagnostic et le pronostic des AM.

Il permet d'étudier avec exactitude la richesse médullaire, les altérations de la charpente médullaire et d'apprécier l'étendue de la moelle grasseuse dont l'évaluation est importante.

Ø **La cellularité médullaire:** c'est le premier élément à apprécier: la disparition du tissu myéloïde et son remplacement par de la graisse constitue le meilleur signe de l'insuffisance médullaire. La richesse médullaire est évaluée en quatre grades:

o **Grade I:** représente l'AM complète composée uniquement de vacuoles graisseuses réalisant l'image classique de la moelle " SUREAU".

o **Grade II :** correspond à une aplasie avec de rares cellules isolées entre les vacuoles graisseuses.

o **Grade III :** correspond à une hypoplasie médullaire où les surfaces graisseuses l'emportent sur les surfaces vacuolaires.

o **Grade VI :** correspond à une moelle de richesse normale où les surfaces cellulaires l'emportent sur les surfaces graisseuses.

La fréquence de la disparition du tissu érythro-myéloïde et son remplacement par la graisse est diversement appréciée.

Ø **Les altérations de la charpente médullaire:**

Sont une donnée essentielle de l'examen de la moelle. Les principales altérations ainsi retrouvées sont:

Ø **L'oedème médullaire:** avec sa sérosité dissociant les fibres de réticuline de la moelle et séparant les vacuoles graisseuses.

Ø **Les suffusions hémorragiques:** correspond à l'épanchement d'hématies dans le tissu médullaire à partir des sinus distendus.

Ø **Les lésions du réseau réticulinique:** initialement provoquées par l'oedème, elles aboutissent à une dissociation des fibrilles qui se fragmentent si l'aplasie se prolonge.

Ø **Les modifications cellulaires:**

Elles sont également recherchées mais leur lecture histologique est plus délicate que sur le frottis.

Ø **La réaction plasmocytaire:** est fréquente, souvent importante, DUHAMEL la note dans 25% des cas.

L'histologie précise la topographie de ces cellules, elles sont rarement isolées, plus souvent elles sont regroupées en petites cellules amas comportant quatre à six cellules. Très souvent les plasmocytes se disposent en files parallèles, le long de la paroi des petits vaisseaux dont ils semblent se détacher.

L'association de plasmocytes et des cellules indifférenciées est un argument en faveur de l'insuffisance médullaire, les réactions plasmocytaires étant exceptionnelles dans les hémopathies malignes.

Ø **Les réactions réticulaires:**

S'observent principalement dans les insuffisances médullaires chroniques et apparaissent tantôt isolées dans les angles de vacuoles graisseuses, tantôt en petit amas ou même en plage.

Ø **Les réactions lymphocytaires:**

Sont plus rares, alors que sur le myélogramme, les lymphocytes prédominent en valeur relative.

Ø La BOM élimine enfin une infiltration blastique ou maligne (leucémie, lymphome, carcinome) et également une myélofibrose.

Dans notre série la BOM a permis de poser le diagnostic chez tous les cas, soit dans 100%, mêmes résultats retrouvés dans toutes les études.

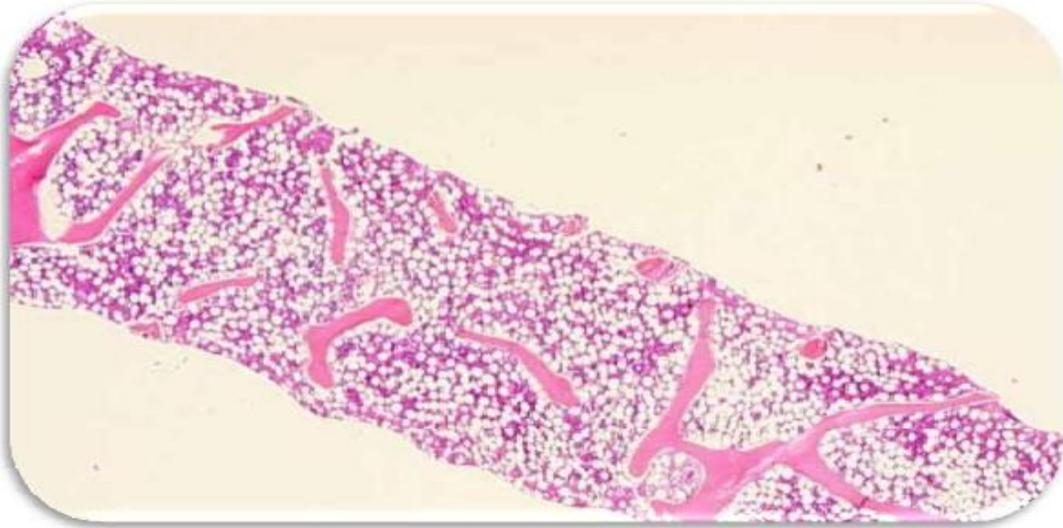


Figure n°1 aspect histologique d'une moelle normale

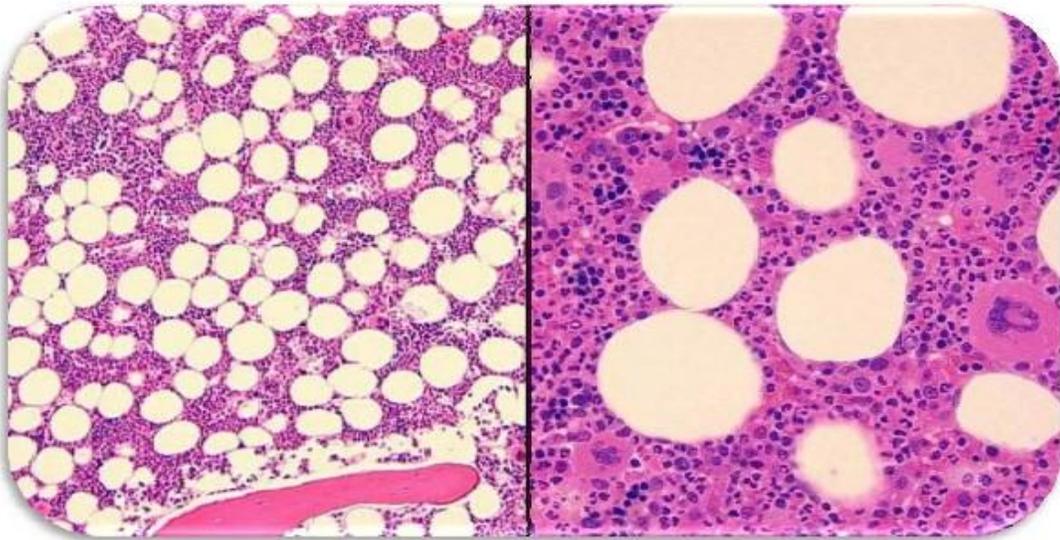


Figure n°2 : aspect histologique d'une moelle normale

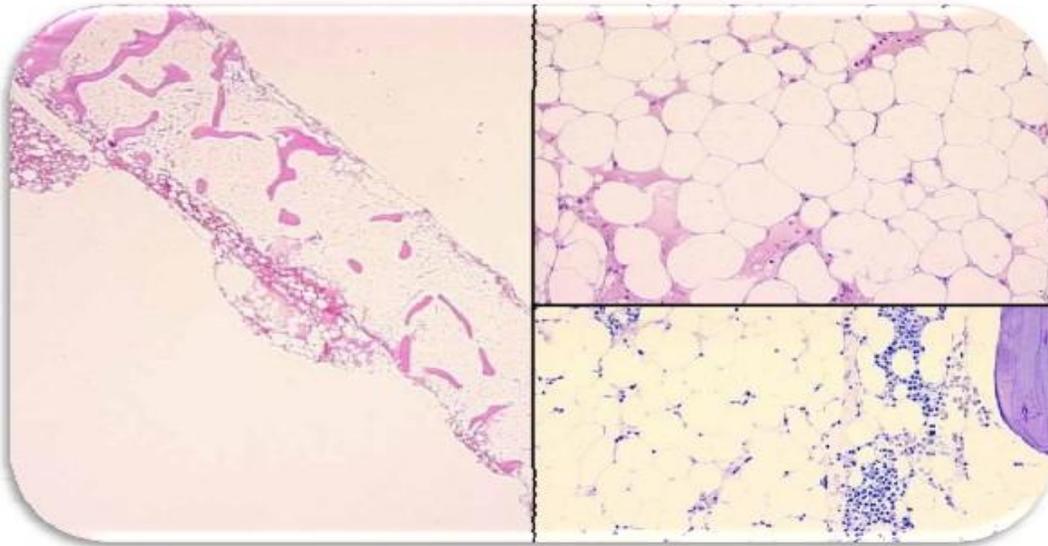


Figure n°3 : Aspect Histologique d'une AM

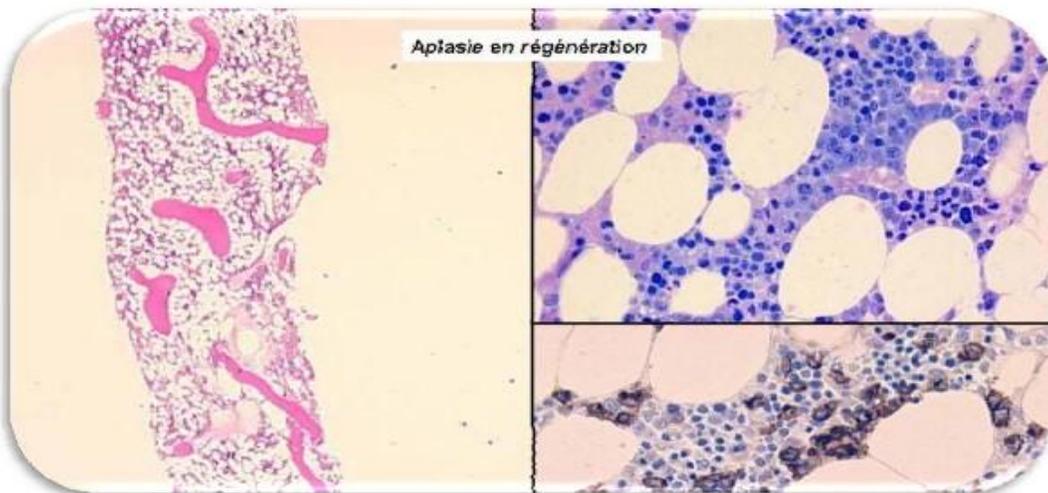


Figure n°4 : AM en régénération

◦ **Autres examens paracliniques:**

▶ **Etudes de la cinétique du Fer 59:** permet d'apprécier la profondeur de l'hypoplasie érythrocytaire en mesurant l'incorporation du Fer radioactif dans les globules rouges. Celle-ci reste très abaissée et la fixation osseuse du Fer est faible, la clairance du Fer est diminuée tandis que la fixation hépatique précoce est prédominante.

▶ **La durée de vie des hématies marquée au chrome 51:**

Est en règle normale, sauf lorsqu'il existe une allo-immunisation consécutive à des transfusions multiples.

▶ **La scintigraphie de la moelle osseuse:**

Trouve des paramètres normaux de multiplication érythrocytaire et granuleuse confirmant ainsi le trouble quantitatif. Ce dernier est mis en évidence par la scintigraphie médullaire obtenue en marquant le système par le 99 mTc et le tissu hématopoïétique par le fer 52 et l'indium 111.

▶ **Marqueur génétique:** recherché surtout au cours des AM constitutionnelles ou ces anomalies chromosomiques sont souvent rencontrées.

ETIOLOGIES

On distingue, parmi les aplasies médullaires de l'enfant, les causes acquises, constitutionnelles.

* **Les Aplasies médullaires constitutionnelles:**

Les AM constitutionnelles représentent 25 à 30% des AM de l'enfant. Elles ont le plus souvent une transmission de type autosomique récessif. La plus fréquente d'entre elles est l'anémie de Fanconi (AF). Elles doivent être bien différenciées des AM idiopathiques de l'enfant qui relèvent d'autres approches thérapeutiques.

► **Anémie de Fanconi (AF) :**

C'est la plus fréquente des AM Constitutionnelles. Elle est de transmission autosomique récessive et la plus fréquente des sujets hétérozygotes a été estimée à 1/300 aux Etats-Unis et en Europe. Il n'y a pas de différence d'incidence selon le sexe et tous les groupes ethniques sont concernés. Au moins huit gènes sont impliqués et les premières corrélations entre gène en cause, type de mutation et origine ethnique commencent à être rapportées.

EXPRESSION CLINIQUE

L'expression clinique de l'AF est hétérogène et reflète l'hétérogénéité génétique de la maladie. Le tableau classique associe une petite taille, une dysmorphie faciale, des anomalies cutanées et des pouces, et une pancytopenie d'apparition secondaire s'aggravant avec l'âge, les malformations associées sont inconstantes et très variable.

Le pronostic est dominé par l'atteinte hématologique, avec évolution vers un tableau de l'insuffisance médullaire sévère et le risque de néoplasie (leucémie et cancer). Dans une autre étude de l'IFAR portant sur 388 sujets, l'âge médian des 135 patients décédés est de 13 ans, et le risque actuariel de décès 20 ans après la détection des premières manifestations hématologiques est de 80%.

L'AF se manifeste cliniquement par plusieurs signes dont les plus fréquents:

■ **Atteintes extra hématologiques:**

◆ **Retard staturo-pondéral:** il est pratiquement constant et présent dès la naissance, secondaire à un retard de croissance intra-utérin. Dans plus de 50% des cas, le retard staturo-pondéral est important, inférieur à 5ème percentile. Il s'agit d'un retard de croissance harmonieux. Dans quelques cas, un authentique déficit en hormone de croissance est présent.

◆ **Dysmorphie faciale:** elle est caractéristique et il est habituel de dire que les enfants atteints d'AF se ressemblent plus entre eux qu'ils ne ressemblent à leurs frères et soeurs indemnes. Les éléments les plus évocateurs sont un aspect triangulaire du visage avec micrognathie, une ensellure nasale marquée, une microphthalmie avec hypertélorisme et des traits fins. Une microcéphalie inférieure au 5ème percentile est présente dans 30 à 40% des cas.

◆ **Signes cutanés:** l'atteinte cutanée est très fréquente, voire constante pour certains. L'expression clinique est variée et évolutive dans le temps. On note une association des tâches pigmentées (café au lait), de tâches achromiques et d'une mélanodermie réalisant un aspect "sale de la peau" s'accroissant avec l'âge, siégeant préférentiellement au tronc et au cou. L'aspect réalisé est le plus souvent très évocateur.

◆ **Anomalies de la colonne radiale:** elles sont présentes chez environ la moitié des patients. Il s'agit le plus souvent d'anomalies du pouce. L'AF peut s'associer à une atrésie de l'oesophage dans le cadre du syndrome VACTREL (V: anomalies vertébrales, A: atrésie de l'oesophage, C: cardiopathie, TE: fistule trachéo-oesophagienne avec atrésie de l'oesophage, R: atteinte rénale, L: anomalies des membres).

Plus récemment a été rapporté chez deux patients, une association avec la

souvent les chromosomes 1, 7 et 11. Leur présence, est du mauvais pronostic et fait craindre une évolution leucémique, en particulier quand il s'agit d'une monosomie 7.

Une étude récente confirme l'intérêt d'un suivi de la moelle de ces patients. Les anomalies cytogénétiques médullaires concernant 48% des patients, elles sont variables dans le temps avec possibilité de disparition d'un clone. L'estimation de la survie à 5 ans des patients avec clone cytogénétique est de 40% versus 94% en l'absence de clone. La même étude s'est intéressée à la cytologie médullaire: 32% des patients ont un aspect de myélodysplasie. L'estimation de la survie à 5 ans de ces patients est de 9% versus 92% en l'absence de myélodysplasie. Globalement, ces données justifient la pratique d'un caryotype médullaire annuel avec études cytologique et cytogénétique. La recherche de la monosomie 7 doit être faite par fluorescent in situ hybridation (FISH).

Le risque d'évolution vers une myélodysplasie ou vers une leucémie aigue myéloblastique (LAM), qui peut survenir d'emblée ou après une phase de myélodysplasie, augmente également avec l'âge: 7% à 10 ans, 27% à 20 ans, 43% à 30 ans.

Ce risque de leucémisation justifie la réalisation précoce d'une greffe de moelle quand elle est possible. Ces myélodysplasie/LAM, sont en effet de traitement extrêmement difficile compte tenu de la présence de facteurs de mauvais pronostic sur le plan hématologique, et de la grande sensibilité de ces patients à la chimiothérapie qui les expose à une toxicité sévère.

En dehors des hémopathies malignes, les patients atteints d'AF ont également une prédisposition aux cancers. Ceux-ci surviennent plus tardivement que les leucémies aigues, typiquement au-delà de 20 ans et concerneraient 20% des patients. Il s'agit essentiellement de cancers

épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. Ces néoplasies surviennent le plus souvent sur des leucoplasies qui constituent un état précancéreux.

Diagnostic :

Le diagnostic est souvent facile cliniquement au stade des atteintes hématologiques. Leur association à une triade comprenant la petite taille, la dysmorphie faciale et les anomalies cutanées est en effet très évocatrice. Une élévation, chez ces enfants, de l'alphafoetoprotéine a été identifiée comme un marqueur biologique potentiellement utile au sein des différents types d'AM.

Le test formel, sur le plan diagnostique, reste l'augmentation du nombre de cassures chromosomiques induites par les agents alkylants. Les cellules AF présentent une hypersensibilité aux alkylants tels que le diépoxybutane (DEB), la chlométhine ou la mitomycine C (MMC). Le test doit être réalisé dans un laboratoire de référence. Le caryotype est fait sur lymphocytes périphériques.

L'étude du cycle cellulaire, également faite sur le sang, par cytométrie de flux, a aussi une bonne valeur diagnostique.

Le diagnostic prénatal est possible par mise en évidence, sur le caryotype de sang foetal, de liquide amniotique ou de villosité chorionales, de l'augmentation du nombre de cassures chromosomiques induites par les alkylants. L'identification de certains des gènes en cause permet maintenant d'envisager un diagnostic prénatal dès la 14^{ème} semaine de gestation par étude moléculaire.

Tableau n°1 : Manifestations éxtrahématologique de l'anémie de Fanconi

Retard staturopondéral	Pratiquement constant
Peau	Hyperpigmentation, taches café au lait, zones localisées d'hypo pigmentation
Tête et cou	Dysmorphie faciale, microcéphalie, hydrocéphalie, cou court
Membres supérieurs	<ul style="list-style-type: none"> ▶Pouces: absents, hypoplasiques, sumuméraires, bifides, rudimentaire, court, bas ou mal implantés ▶Radius: absent ou hypoplasique, pouls radiaux absents ou faibles ▶Cubitus: dysplasique.
Rachis et cotes	Spina bifida, scoliose, cotes anormales, sinus sacro-coccygien, aplasie de coccyx, vertèbres anormales ou sumuméraires
Appareil génital	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Garçons: hypogonadisme, cryptorchidie, hypospadias, testicules absents ou atrophiques, azoospermie, phimosis, anomalies de l'urètre, micro pénis, retard pubertaire. ▶ Fille: hypogonadisme, utérus bicorne, aplasie de l'utérus ou du vagin, atrésie du col, de l'utérus ou du vagin, ovaires hypoplasiques, cycles irréguliers.
Reins	Rein(s) ectopique(s) ou pelviens, en fer à cheval, hypoplasiques ou dysplasiques, hydronéphrose, duplication des voies excrétrices, duplication rénale, malposition rénale (rotation), reflux, reins hyperplasiques, reins non fonctionnels, artère rénale anormale.
Yeux	Microphthalmie. Hypertélorisme, strabisme, épicanthus, ptosis, yeux obliques, cataracte, astigmatisme, cécité, epiphora, nystagmus, pro ptosis, iris de petite taille
Oreilles	Surdité (de transmission le plus souvent), oreilles de forme anormale, hypoplasique ou malformées, basses implantées, de grande taille, anomalies de l'oreille moyenne, absence de tympan, atrésie de conduit auditif externe.
Tube digestif	Palais ogival, atrésie de l'oesophage, du duodénum, du jéjunum, imperforation anale, fistule oeso-trachéale, diverticule de Meckel, hernie ombilicale, hypoplasie de la luette, anomalies des voies biliaires, mégacôlon, diastasis des grands droits, syndrome de Budd-Chiari, pancréas annulaire, structures du colon.
Coeur et poumon	Persistance du canal artériel, CIV, sténose de l'artère pulmonaire, sténose aortique, coarctation de l'aorte, lobe pulmonaire absent, malformations vasculaires, athérome aortique, CIA, tétralogie de Fallot, hypoplasie de l'aorte, retour veineux pulmonaire anormal, cardiomyopathie, prolapsus de la valve mitrale, situs inversus.
Système nerveux	Retard intellectuel, hyporéflexie, paralysie faciale, malformations artérielles, sténose de l'artère carotide interne, glande pituitaire absente ou hypoplasique(ou section de la tige pituitaire).

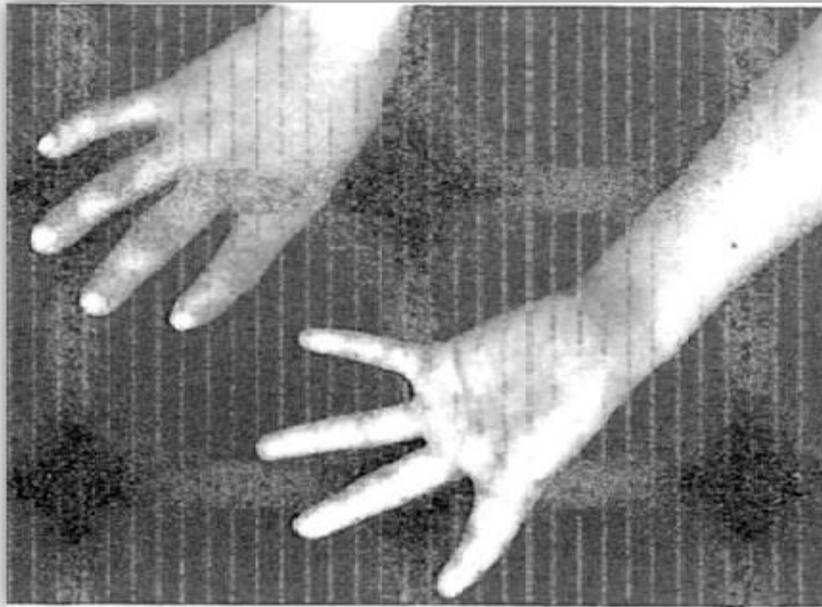


Figure n°06: agénésie bilatérale du pouce



Figure n°07 : bifidité bilatérale du pouce

► **DYSKERATOSE CONGENITALE:**

La dyskératose congénitale, ou syndrome de Znisser-Cole-Engman, a été décrite par ces trois auteurs en 1906, 1930, et 1926, respectivement.

La triade diagnostique classique associe une pigmentation réticulée de la peau, des leucoplasies muqueuses et une dystrophie unguéale. Il s'agit en fait d'une affection multi systémique associée au développement d'une insuffisance médullaire, d'un déficit immunitaire et d'un risque augmenté de néoplasie. L'évolution vers l'insuffisance médullaire concernerait près de 90% des patients, en sachant qu'il existe vraisemblablement un biais dans les études de registre, où ne sont le plus souvent inclus que les patients ayant une forme sévère.

Il s'agit d'une affection rare, à titre indicatif, le registre international contient sept familles françaises. Tous les groupes ethniques semblent être représentés. Quatre-vingt-douze pour cent des patients sont de sexe masculin.

Trois modes de transmission sont rapportés. Dans la majorité des familles étudiées, la transmission est liée à l'X, l'analyse d'autres familles permet en revanche de conclure à un mode de transmission autosomique récessif ou autosomique dominant.

DIAGNOSTIC :

Il repose essentiellement sur la clinique et l'analyse des antécédents familiaux. Il n'y a pas de test biologique spécifique et en particulier, il n'y a pas en présence des alkylants, une augmentation du nombre de cassure chromosomique au caryotype, ce qui permet nettement de différencier la dyskératose congénitale de l'AF. Le caryotype (sur lymphocytes du sang périphérique), peut en revanche révéler, et d'autant plus que le patient est âgé, la présence d'anomalies traduisant l'existence d'une instabilité chromosomique. Il s'agit de chromosomes dicentriques ou tricentriques et de translocation non équilibrées.

► AUTRES AM CONSTITUTIONNELLES:

En dehors de l'AF et de la dyskératose congénitale, le caractère constitutionnel d'une AM est évident chez un certain nombre d'enfant. Ce groupe apparaît néanmoins très hétérogène. Certaines de ces aplasies surviennent au cours de syndrome bien isolés sur le plan clinique et comportant un risque notable d'évolution vers une AM.

Tableau n°2: Autres AM constitutionnelles

Syndrome	Type de transmission	Phénotype clinique	Atteinte hématologique
Dobowitz	Autosomique récessif	<ul style="list-style-type: none"> ▶Retard staturo-pondéral ▶Microcéphalie avec retard mental ▶Eczéma ▶Dysmorphie faciale avec hypertélorisme et blépharophimosis 	<ul style="list-style-type: none"> ▶AM chez 10% des patients ▶Risque d'évolution leucémique
sekel	Autosomique récessif	<ul style="list-style-type: none"> ▶"nanisme à tête d'oiseau" ▶Retard staturo-pondéral ▶Microcéphalie ▶Dysmorphie faciale 	<ul style="list-style-type: none"> ▶AM chez 25% des patients ▶ Risque d'évolution leucémique.
WT	Autosomique dominant	Proche du tableau d'AF	"Risque élevé " Risque d'évolution leucémique
IVIC	Autosomique dominant	Proche du tableau d'AF: Hypoplasie radiale, absence du pouce, imperforation anale, surdité, strabisme.	Thrombopénie isolée

* les Aplasies Médullaires acquises:

► Les causes toxiques:

Les toxiques (médicamenteux ou chimiques), sont très probablement responsables de grand nombre d'AM de l'enfant.

Toutefois la fréquence exacte est difficile à apprécier. En effet il est impossible de préciser qu'une drogue n'est pas myélotoxique.

Le diagnostic repose essentiellement sur une enquête qui doit être menée de façon policière.

Parmi les toxiques médicamenteux, éliminons d'emblée les immunosuppresseurs et antinéoplasiques qui entraînent inévitablement une atteinte médullaires dont la gravité est en fonction de la dose reçue. De ces médicaments il faut rapprocher les radiations ionisantes (irradiations accidentelles ou thérapeutiques). Le diagnostic en est habituellement aisé. Soit parce que l'enfant présente lui-même une maladie nécessitant de telles thérapeutiques.

De nombreux médicaments d'utilisation courante et sans action myélotoxique aux doses habituelles n'entraînent d'AM que chez un petit nombre de sujets.

Parmi ceux-ci Seul le Chloramphénicol, les hydantoïnes et d'autres anti-convulsivants. Un grand nombre d'autres produits a pu être mis en cause, la tétracycline, la chloroquine, la streptomycine...

Parmi les toxiques chimiques non médicamenteux, il faut retenir la Benzène et ses dérivés à usage domestique, le Toluène et ses dérivés (certains solvants et colle à maquette), et les insecticides.

L'AM au Chloramphénicol peut se présenter cliniquement sous deux formes:

▶ L'aplasie globale retardée sans relation avec la dose du médicament, sa symptomatologie et son évolution sont identiques à celle d'aplasie idiopathique.

▶ L'hypoplasie réversible à la dose du médicament.

L'évolution ultérieure des aplasies médullaires post-toxique peut se faire sur trois modes:

- La régression complète et définitive.
- L'amélioration lente plus ou moins favorisée par les androgènes
- L'évolution fatale qu'il reste une éventualité fréquente.

Liste des drogues myélotoxiques

Drogues sûrement myélotoxiques

▶ chloramphénicol

▶ Dérivés pyrazolés

▶ Hydantoïnes et dérivés

▶ Sulfamides

▶ Antithyroïdien de synthèse

▶ Sels d'or

▶ Dérivés arsenicaux

▶ Perchlorates de potassium

▶ Quinacrine

▶ Colchicine

Drogues potentiellement myélotoxiques

▶ Allopurinol

- ▶ Sels de bismuth
- ▶ Ampicilline
- ▶ Streptomycine
- ▶ Certains antihistaminiques
- ▶ Thio cyanate
- ▶ Certains anti-inflammatoires (butazone , Indométacine, diclofénac)
- ▶ Mécicilline
- ▶ Quinidine
- ▶ Interferon
- ▶ Thiamphénicol
- ▶ Métiamide
- ▶ phénothiazines
- ▶ Valproate de sodium

Hydrocarbures aromatiques:

- ▶ Benzène
- ▶ Toluène
- ▶ Solvants volatiles industriels
 - ▶ Colle
- ▶ Teinture capillaire

Insecticides:

- ▶Gama benzène
- ▶Chlorphénotaux
- ▶Chlordane
- ▶Désherbants

Agents physiques:

- ▶Radiations ionisantes: Rayon X, isotopes

▶ Les causes infectieuses:

● AM post hépatitique:

De nombreux cas d'AM dans les semaines qui suivent une hépatite clinique ont été rapportés depuis 20 ans. Elles ont un début particulièrement rapide. On ne retrouve généralement pas d'anticorps sérique contre les virus d'hépatite connus, ni de génome viral dans la moelle osseuse.

Les aplasies post-hépatitiques sont aujourd'hui définies comme des aplasies sévères, leur évolution est fatale dans la majorité des cas. Il n'existe pas de traitement étiologique et la gravité de l'évolution spontanée justifie des tentatives de greffe de la moelle. Le diagnostic repose sur la notion d'hépatite virale précédant l'aplasie. Cependant les formes asymptomatiques de l'hépatite virale passeront inaperçue et feront poser à tort le diagnostic d'AM idiopathiques.

- **AM et l'infection par le virus d'immunodéficience humaine:**

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'accompagne constamment, lorsque l'immunosuppression est profonde et que les lymphocytes circulants sont effondrés, d'une insuffisance médullaire quantitative et qualitative dont le tableau diffère un peu de l'aplasie typique et dont la pathogénie n'est probablement pas univoque: toxicité des antirétroviraux et des anti-infectieux associée, rôle des infections (toxoplasmose ou mycobactéries médullaire, rôle du déficit immunitaire lui-même).

Les trithérapies permettent désormais une régression objective de l'infection par le VIH; or, on observe parallèlement une récupération constante de l'insuffisance médullaire, ce qui souligne encore une fois la coopération T au cours de l'hématopoïèse.

- **AM et Parvovirus B19 et HHV6:**

Le parvovirus B19 est responsable de l'exanthème subit du nourrisson. Il est susceptible d'entraîner une érythroblastopénie aigue au cours des hémolyses constitutionnelles et des carences en folates. Chez le sujet immunodéficient, il est responsable d'érythroblastopénie chronique acquise. Le tropisme érythrocytaire de ce virus est lié à son récepteur cellulaire qui n'est autre que l'antigène de groupe sanguin P. l'infection chronique serait aussi responsable d'AM chez l'adulte et de myélodysplasie chez l'enfant. La présence d'IgM spécifiques et celle d'érythroblastes géants dans la moelle sont des marqueurs très sensibles mais moins spécifiques que la mise en évidence de l'ADN viral dans la moelle. Dans le syndrome d'hépatite fulminante avec AM, l'agent pathogène semble être le parvovirus B19.

Le virus HHV6 est responsable de pneumopathies et d'AM dans des contextes d'immunodépression (greffes de moelle).

- **AM et le virus d'Ebstein-Barr:**

Le virus d'Ebstein-Barr, responsable de la mononucléose infectieuse, est susceptible d'entraîner, à la phase aiguë de la primo-infection, une thrombopénie, et même une pancytopénie. Des cas individuels d'aplasie associée à ce virus ont été rapportés, toutefois, dans l'enquête prospective de l'IAAAS, un antécédent de mononucléose infectieuse dans l'année qui précède est associé à une élévation non significative du risque relatif d'AM.

- **AM d'origine tuberculeuse:**

En est une septicémie gravissime tuberculeuse.

Très rares sont les cas de tuberculose aiguës des organes hématopoïétiques confirmée par la BOM avec coloration de Ziehl Nelson voir myéloculture. Le diagnostic est évoqué cliniquement devant l'existence de certains signes:

un syndrome infectieux d'allure septicémique avec fièvre élevée, amaigrissement et altération de l'état général.

D'autres signes inconstants: éruptions érythématonodulaire, plus étendu et plus purpuriques que l'érythème noueux, éruption maculo-papuleuse, hypertrophie plus au moins importante du foie et de la rate. Le diagnostic est affirmé par les examens paracliniques.

Les réactions tuberculiques sont le plus souvent négatives, la présence d'un foyer tuberculeux ancien ou récent, pulmonaire ou pleural, osseux ou ganglionnaire est de fréquence discutée (la moitié des cas pour certains, rarement pour d'autres).

La certitude ne peut être fournie que par la découverte de BK par :

- Myéloculture
- Foie (ponction biopsie du foie en l'absence d'anomalie de l'hémostase).
- BOM

● **AM d'origine typhique:**

Rare, se manifeste cliniquement par un tableau d'insuffisance médullaire qui peut être complet associant un syndrome fébrile, un syndrome anémique, et un syndrome hémorragique, l'hémogramme objective une pancytopenie, le myélogramme et la BOM confirment le diagnostic. Cette aplasie serait due soit à l'action directe de l'entérotoxine libérée à la suite de la lyse bactérienne, soit à la colonisation de la moelle osseuse par des bacilles. Elle s'accompagne souvent d'une histiocytose avec hémaphagocytose au myélogramme. Le traitement préconisé reste l'antibiothérapie associée parfois à la corticothérapie.

► **LES AM PRELEUCEMIQUES:**

Elles précèdent de quelques semaines ou mois la survenue d'une leucémie aigue, leur symptomatologie clinique et hématologique ne diffère en rien des autres aplasies mais leur régression spontanée ou rapide sous corticoïdes est hautement suspectée et justifie une surveillance rigoureuse.

* **les aplasies médullaires idiopathiques:**

Sont les plus fréquentes (50 à 60%), le diagnostic est retenu après avoir éliminé toutes les causes connues d'AM.

Elles sont vraisemblablement de nature auto-immune.

Ces aplasies chroniques peuvent évoluer secondairement vers une myélodysplasie et une leucémie aigue myéloïdes.

TRAITEMENT

* **Traitement symptomatique:**

Quelle que soit la modalité thérapeutique choisie, une place fondamentale revient au traitement symptomatique de réanimation hématologique.

► **Traitement transfusionnels:**

Les hémorragies liées à la thrombopénie, souvent profonde, constituent une cause importante de décès. L'anémie est constante. La correction de la thrombopénie et de l'anémie fait partie des mesures symptomatiques indispensables dans la prise en charge des patients, qui doivent avoir un phénotypage érythrocytaire complet dès le diagnostic. Cependant, si la nécessité des transfusions est évidente en cas d'anémie mal tolérée ou de syndrome hémorragique, la politique transfusionnelle est parfois difficile à établir. En effet, il faut à tout prix éviter une allo-immunisation transfusionnelle qui peut obérer les résultats ultérieurs d'une greffe de la moelle osseuse (GMO), ou conduire à des situations inextricables chez certains patients traités par immunosuppression (allo-immunisation multiples).

En dehors d'un contexte d'urgence, toute indication de transfusion chez un patient ayant une AM doit être mûrement réfléchie (les règles de transfusion en cas d'hémoglobine inférieure à 8 g/dl et de plaquettes inférieures à 20.10 / Sont moins strictement applicables qu'à l'habitude). Selon certains auteurs, en l'absence d'hémorragie extériorisée, le seuil des transfusions de plaquettes pourrait être abaissé à 10.10 /mm³, et celui des transfusions globulaires à 7 g/dl. Quoiqu'il en soit des indications, les transfusions doivent toujours être réalisées avec des produits sanguins phénotypés, irradiés, et déleucocytés.

◆ **Transfusions globulaires:**

Elles doivent être limitées au maintien d'un taux d'hémoglobine entre 7 et 8 g/dl, selon la tolérance fonctionnelle.

On utilise des culots globulaires du même phénotype érythrocytaire.

L'utilisation de sang déleucocyté déplasmatisé et irradié est indiqué chez des malades présentant des réactions fébriles aux transfusions ordinaires.

Elle doit être en fait systématique pour éviter l'apparition d'anticorps anti leuco-plaquettaires.

◆ **Transfusions plaquettaires:**

Seules les transfusions de plaquettes sont capables de prévenir et traiter efficacement le syndrome hémorragique, la dose à injecter (habituellement est d'une unité/5 kg de poids), varie en fonction du volume sanguin du receveur, du chiffre de plaquettes à atteindre (pour être efficace, une transfusion plaquettaire doit être suffisamment abondante pour amener les chiffres au dessus de 50 000/mm³).

Il faut donc savoir retarder le plus longtemps possible ces transfusions en les réservant uniquement pour le malade dont les hémorragies ne cèdent pas aux moyens usuels (compression local), ou lorsqu'elles constituent une menace vitale par leur abondance ou par leur siège. L'exemple en est l'hémorragie cérébro-méningée.

A noter que les membres de la famille ne doivent jamais être utilisés comme donneurs lorsqu'il existe une perspective de transplantation médullaire pour ne pas provoquer une immunisation dans un système mineur d'histocompatibilité.

► **Traitement transfusionnel de l'anémie:**

◦ Transfusion si taux d'Hb < 8g/dl ou plus en fonction de la tolérance clinique et du terrain.

– Transfusion de concentré de globules rouges phénotypés compatibles dans les systèmes Rh et Kell déleucocytés.

– Systématiquement irradiés en cas de traitement immunosuppresseur (risque de GVH transfusionnelle gravissime)

◦ Prévention de la surcharge en Fer par chélateurs de fer à discuter si ferritinémie > 1000 µG/l ou si le patient a reçu plus de 20 transfusions érythrocytaires (programme transfusionnel long).

◦ Prévention et traitement des hémorragies.

Transfusion de concentrés de plaquettes en cas d'existence de signes hémorragiques et/ou plaquettes < 20.10

◦ Prévention et traitement des complications infectieuses

Toute fièvre chez un patient atteint d'AM grave avec neutropénie et des PNN < 0,5.10 /l impose une hospitalisation en urgence.

◦ Traitement curatif ou préventif des infections fongiques.

► **Traitements anti-infectieux:**

Les infections bactériennes peuvent être rapidement fatales chez ces patients très neutropéniques. Il s'agit donc d'une urgence thérapeutique et les patients doivent rapidement recevoir une antibiothérapie à large spectre. De manière plus spécifique, les patients atteints d'AM sont particulièrement à risque d'infections fongiques (car la durée de la neutropénie, postimmunosuppression ou post greffe de CSH, peut être particulièrement longue).

Ces infections fongiques à Candida ou Aspergillus constituent à l'heure actuelle l'une des causes principales de décès de ces patients.

* **Traitement curatif:**

Deux options thérapeutiques principales s'offrent:

▶ Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse "GMO", de cellules souches périphériques, ou du sang de cordon) qui conduit au remplacement de l'hématopoïèse du malade par celle du donneur.

▶ Traitement immunosuppresseur.

▶ **La greffe allo génique de CSH**

■ **La greffe de la moelle à partir d'un donneur HLA-géno-identique de la fratrie.**

La moelle doit être la source de cellules transplantable. En effet la survie est significativement inférieure si l'on utilise des cellules souches issues du sang.

La GMO constitue la seule thérapeutique réellement curative des AM acquises.

Le risque de maladie du greffon contre l'hôte et de pneumopathie interstitielle a diminué, alors que le risque de non prise ou de rejet du greffon est resté relativement constant. L'augmentation significative de la survie est liée à une diminution significative de la mortalité pendant les 3 premiers mois qui suivent la greffe.

Les critères prégreffe favorables sont: l'intervalle court entre le diagnostic et la greffe, un nombre réduit de transfusion, et l'absence d'infection.

Deux points particuliers méritent l'attention :

Le rejet ou la non prise du greffon. Ce problème relativement rare dans les GMO pour leucémies demeure un problème significatif après GMO pour les AM.

■ **la greffe de moelle à partir d'un donneur non HLA-identique de la fratrie ou à partir d'un donneur non apparenté.**

Dans la mesure où 75% des patients n'ont pas de donneur HLA génotypiquement identique, certaines équipes recourent à des donneurs "alternatifs": non-HLA-A identiques de la fratrie, ou donneur non apparenté. Les résultats de ce type greffe sont moins bons (probabilité de survie à long terme n'excédant pas 40%) que ceux des GMO pratiquées à partir d'un donneur HLA génotypiquement identique de la fratrie. Ces résultats décevants, liés avant tout à une forte incidence de maladie du greffon contre l'hôte et à un fort taux de rejet, doivent cependant être examinés en fonction des paramètres suivants:

- Ces greffes ont été, logiquement, pratiquées pour la plupart d'entre elles, chez des patients ayant résisté ou rechuté après traitement immunosuppresseur;
- Les critères actuels de sélection des donneurs par la biologie moléculaire permettent de choisir des donneurs dont la compatibilité avec le receveur dans le système HLA est bien supérieure à celle des premières greffes.

► **Greffe de sang de cordon:**

La greffe de la moelle osseuse allogénique est limitée par la disponibilité d'un greffon et le risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Le sang de cordon a été envisagé comme une source potentielle de cellules hématopoïétiques en raison de sa richesse en progéniteurs et du caractère immatures des cellules immunocompétentes, ce qui devrait diminuer l'incidence et la sévérité de la GVH.

► Les traitements médicamenteux:

● Le sérum anti lymphocytaire(SAL):

Le SAL a été la première thérapeutique immunosuppressive utilisée dans l'AM.

Des études randomisées ont montré la supériorité du SAL par rapport au traitement symptomatique (transfusionnel et antibiotique). La dose de SAL typiquement utilisée était de 15 mg/kg/jour pendant 5 jours. Il est administré en cure de 05 jours en IV.

● La ciclosporine:

La ciclosporine est une molécule qui bloque spécifiquement l'activation et la prolifération du lymphocyte T. Le taux de réponse globale de la ciclosporine donnée seule (sans SAL ni androgènes) est d'environ 50%. Comme pour le SAL.

La ciclosporine est associée au traitement par le SAL à la dose initiale de 5 à 10 mg/kg/jour.

En cas d'efficacité, elle est poursuivie au moins 1 an. Son utilisation nécessite la surveillance de la fonction rénale et de la pression artérielle.

● Les traitements combinés:

◆ Association SAL-Ciclosporine:

C'est le traitement de référence des AM sévères et non sévères.

L'association SAL+Ciclosporine apporte des résultats supérieurs par rapport au SAL seul.

La survie sans rechute est plus importante avec l'association SAL+Ciclosporine, mais la survie globale est identique grâce au traitement de rattrapage par l'association des 2 drogues dans les bras SAL seul.

◆ Association SAL+Androgènes:

L'efficacité de l'association SAL+Androgène n'est pas supérieure à celle du SAL seul.

Les androgènes seuls ont peu d'indications dans le traitement de la maladie en dehors de certaines rechutes non sévères.

● **Facteurs de croissance hématopoïétique:**

L'administration isolée de facteurs de croissance tel le G-CSF, l'IL1 ou l'IL3 s'est avérée décevante dans le traitement de rechute des patients atteints d'AM. Elle n'existe aucune place pour ces facteurs de croissance utilisés seuls, en l'absence de traitement immunosuppresseur, comme traitement de première intention.

* **Traitement des AM constitutionnelles:**

● Traitement et suivi de l'AF:

Le traitement symptomatique des différentes atteintes justifie une prise en charge pluridisciplinaire faisant intervenir de nombreux pédiatres spécialisés :

hématologue, endocrinologue, chirurgiens...

Traitement symptomatique:

► les transfusions doivent être parcimonieuses. Une anémie modérée est habituellement bien tolérée. Concernant la thrombopénie, le seuil transfusionnel dépend plus du contexte que de la numération plaquettaire.

La vaccination contre le virus de l'hépatite B est systématique;

► L'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique en administration continue n'a pas été démontré. Le G-CSF peut être prescrit lors du traitement d'un état infectieux sévère pour augmenter transitoirement le chiffre des polynucléaires;

► Le traitement par androgène est régulièrement efficace et permet d'éviter le recours aux transfusions.

La réponse est le plus souvent incomplète mais permet une bonne qualité de vie sans recours aux transfusions. La toxicité associée est néanmoins importante: virilisation, avance de l'âge osseux, adénomes hépatiques.

Traitement curatif:

► Seule la greffe de moelle est curative et permet d'éviter l'évolution vers une leucémie. La date de réalisation de celle-ci dépend de l'âge d'apparition des manifestations hématologiques et du type de donneur disponible. Si le donneur est un membre de la fratrie HLA-identique (après vérification de l'absence d'une AF), la greffe sera réalisée dès que l'enfant atteint a des cytopénies assez sévères pour justifier des transfusions (le nombre de transfusion réalisées avant greffe influe négativement sur le pronostic). Le conditionnement de la greffe prend en compte la sensibilité de ces enfants à la chimiothérapie et aux radiations ionisantes (faibles doses de Cyclophosphamide, irradiation limitée, association éventuelle à du SAL).

► Les greffe du sang du cordon, constitue actuellement une approche thérapeutique validée dans cette indication.

Suivi:

- ▶ Le suivi initial est dominé par la surveillance du développement de l'atteinte hématologique et par la prise en charge des différentes atteintes extra hématologiques.
- ▶ Un soutien psychologique de l'enfant, et de ses parents, est également important.
- ▶ À plus long terme, viennent s'ajouter la prise en charge des éventuelles complications ou séquelles liées aux différents traitements (androgènes, transfusions, greffe de moelle) et le dépistage des néoplasies, en particulier celles siégeant au niveau des voies aérodigestives supérieures.

EVOLUTION
&
PRONOSTIC

En conséquence de la diminution importante de la mortalité, il se produit un accroissement de la morbidité à moyen et long terme, liée ou non aux traitements retenus. Celle-ci dépend de l'âge et de l'état de santé global du malade, mais l'on peut s'attendre à :

- ▶ Des complications iatrogènes diverses
- ▶ Une anomalie clonale bénigne: l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. A long terme à peu près 30-40% des patients traités par immunosuppression développe cette maladie, mais l'anomalie reste le plus souvent virtuelle, c'est-à-dire purement biologique et sans expression symptomatique.
- ▶ Une anomalie maligne: transformation, peu fréquente, de l'aplasie en myélodysplasie et en leucémie aigue. Une anomalie chromosomique, que l'on pourra déceler par un caryotype médullaire, est un facteur prédictif. Soulignons, Enfin que, d'un point de vue non plus physique mais social, il est parfois malaisé de vivre quotidiennement avec une maladie rare ou non obscure dont la plupart des effets sont invisibles.

On peut qualifier l'AM de maladie " indolente" au double sens du terme, parce qu'elle laisse au malade une vie satisfaisante, à peu près sans douleur mais sans vigueur. Au long cours, il faut trouver comment se disposer à vivre une maladie chronique qui n'empêche pas de vivre mais dans une fatigue qui ne se fatigue jamais.

►Facteur du pronostic:

Le pronostic des aplasies médullaires est fonction de plusieurs

Facteurs :

1) L'âge: Le pronostic chez l'enfant est plus sévère par rapport à l'adulte. Il est grave chez l'enfant de jeune âge

2) Mode évolutif:

Une AM aigue est d'évolution péjorative. Parfois elle devient chronique.

3) Degré de l'aplasie médullaire: c'est l'essentiel:

o Une neutropénie inférieure à 500/mm est un argument péjoratif.

o La conservation totale d'une lignée est un argument favorable.

4) La richesse médullaire: Est appréciée sur:

o Surtout, le chiffre absolu des réticulocytes

o La densité cellulaire sur le frottis

o Aspect de la biopsie médullaire.

5) l'étiologie:

L'évolution est marquée aussi par les complications dues aux traitements androgéniques:

o Hépatotoxicité

o Trouble de la croissance mais non important à l'âge adulte

o Anomalies morphologiques et sexuelles chez la fille

o Tumeurs hépatiques bénignes ou malignes. Donc une échographie hépatique est à demander systématiquement au cours du traitement.

SUIVI



Le suivi d'un patient atteint d'AM a comme objectifs :

- Evaluation de l'efficacité du traitement.
- Evaluation de la tolérance du traitement.
- Adaptation du traitement.
- Evaluation de l'observance.
- Evaluation de l'évolution de la maladie.
- Evaluation de l'amélioration des connaissances du patient concernant sa maladie.
- Poursuite de l'éducation et de l'accompagnement du patient et de son entourage.
- Recherche du développement d'une éventuelle comorbidité.

► Suivi post-transfusionnel :

- Contrôle de l'hémogramme pour définir le rythme transfusionnel et apprécier le risque infectieux.
- Surveillance d'une iatrogénie:
 - recherche d'une allo-immunisation: RAI au 10 jour, RAI 1er mois plus tard;
 - recherche d'une maladie infectieuse transmissible sérologies virales au quatrième mois (anticorps anti-VHC, anti HBC, antigène Hbs...), et dosage des ALAT,
 - recherche d'une surcharge en fer (ferritinémie).
- Surveillance du traitement par ciclosporine:
 - Hémogramme.
 - Dosage de la magnésémie.
 - Bilan hépatique (ASAT, ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubines totale.)

- Bilan rénal: ionogramme sanguin, urémie, créatininémie et calcul de la clairance de créatinine)
- Exploration d'une anomalie lipidique (CT, HDL-C, calcul de la concentration plasmatique de LDL-C

► Examens complémentaires:

- Chez les patients non greffés, le myélogramme est systématique environ une fois par an avec caryotype médullaire (dans les années qui suivent le traitement initial) dans le suivi post SAL+Ciclosporine (réponse thérapeutique, surveillance de la survenue de Syndrome myélodysplasique).
- En cas de traitement chélateur de fer: surveillance adaptée au médicament chélateur utilisé.

CONCLUSION



L'AM désigne une insuffisance médullaire quantitative, à l'origine d'une cytopénie affectant les trois lignées sanguines. Cliniquement elle se manifeste par un syndrome anémique et/ou hémorragique et/ou infectieux, le diagnostic nécessite un myélogramme qui élimine un envahissement leucémique, métastatique ou une myélodysplasie, et montre une diminution globale de la cellularité, il faut également une biopsie ostéomédullaire qui confirme la présence d'une moelle de richesse diminuée, sans fibrose, avec une part de transformation adipeuse de la trame médullaire.

L'AM peut être constitutionnelles, acquises, ou idiopathique.

Elle nécessite un traitement curatif associé à un traitement symptomatique.

Malgré les progrès thérapeutiques redents, l'AM reste une maladie rare mais sévère de l'enfant.

La prise en charge, diagnostique et thérapeutique, doit être effectuée dans les services spécialisés qui gèrent les protocoles thérapeutiques, l'amélioration du pronostic passe par une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces maladies aplasiantes.

certain nombre de points importants:

- La nécessité de mettre au point un registre hospitalier, en attendant un registre régional ou national. Cet outil permet de connaître avec précision la part qui revient à chaque pathologie, son évolution et ses variations au cours du temps.
- La nécessité d'implication de la société civile à travers les associations de bienfaiteurs.
- En plus des progrès thérapeutiques, obtenir des résultats meilleurs n'est pas un but facile à atteindre, car plusieurs problèmes se posent:
 - ◆ L'absence de mutuelle ou d'assurance maladie capable de prendre en charge les malades.

- ◆ Le bas niveau socio-économique
- ◆ L'éloignement des malades des centres de traitement
- ◆ L'absence de centres régionaux d'onco-hématologie.

Partie pratique



A-But :

- Evaluer la prévalence des aplasies médullaires.
- Apprécier les caractéristiques épidémiologique, cliniques et biologiques des aplasies médullaires.

B-Matériels et Méthodes :

1-Type et population d'étude :

Il s'agit d'une enquête épidémiologique rétrospective unicentrique (CHUTlemcen) réalisée sur une période de 4ans (2013-2017).

2- Recueil des données : Elle est basée sur l'analyse des dossiers des malades hospitalisés. Les données ont été recueillies sur des fiches techniques préétablies.

- ✓ Le diagnostic à été posé sur :
 - Un hémogramme objectivant une bi ou pancytopénie.
 - Un myélogramme objectivant une diminution du nombre des éléments cellulaires précurseurs des cellules sanguines.
 - Une biopsie otéomédullaire permettant de constater la Désertification de la moelle oseuse et d'éliminer les autres maladies
- ✓ Le recueil des données :fiche technique pré-établie
- ✓ bilan de complication
 - Syndrome anémique: présence de signe d'intolérance anémique et FNS
 - Complication infectieuse: fièvre, examen de la cavité buccale, téléthorax de face
 - Bilan pré thérapeutique: groupage, bilan rénal, bilan hépatique, sérologie (HIV, HBV, HCV, CMV, EBV)

3-Matériels :

- L'outil informatique :
 - Microsoft office Excel
 - Microsoft office Power Point
 - Microsoft office Word

C-Résultat :

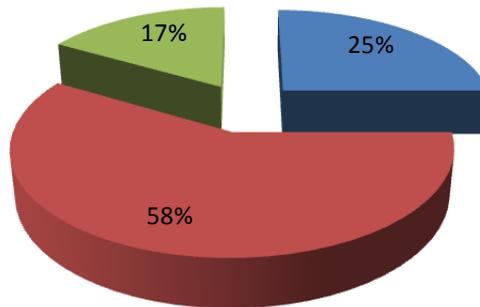
12 cas d'aplasie médullaire diagnostiqués au sein du service du pédiatrie(EHS Tlemcen) entre 2013-2017.

1-Profil épidémiologique :

L'incidence :Il s'agit d'une maladie Rare (incidence=0.2 nouveau cas/an)

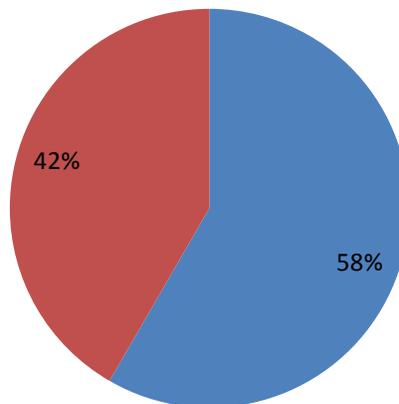
Répartition des AM par rapport à l'age

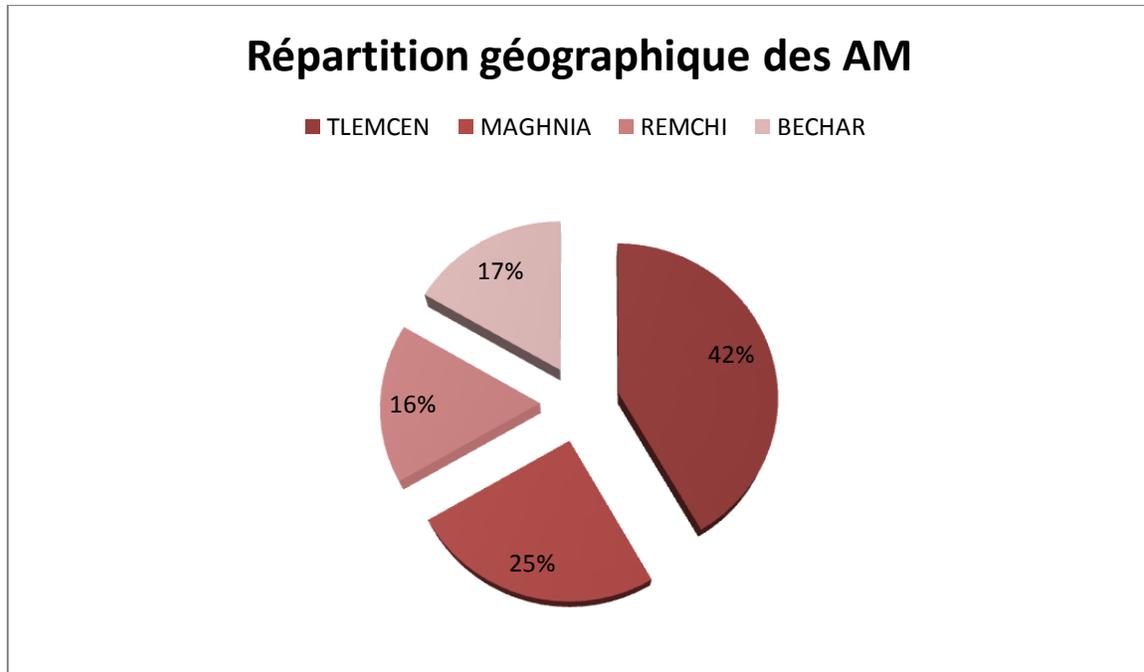
■ 3mois-2ans ■ 2ans-10ans ■ 10ans-15ans



Répartition des AM par rapport au sex

■ MASCULIN ■ FEMININ

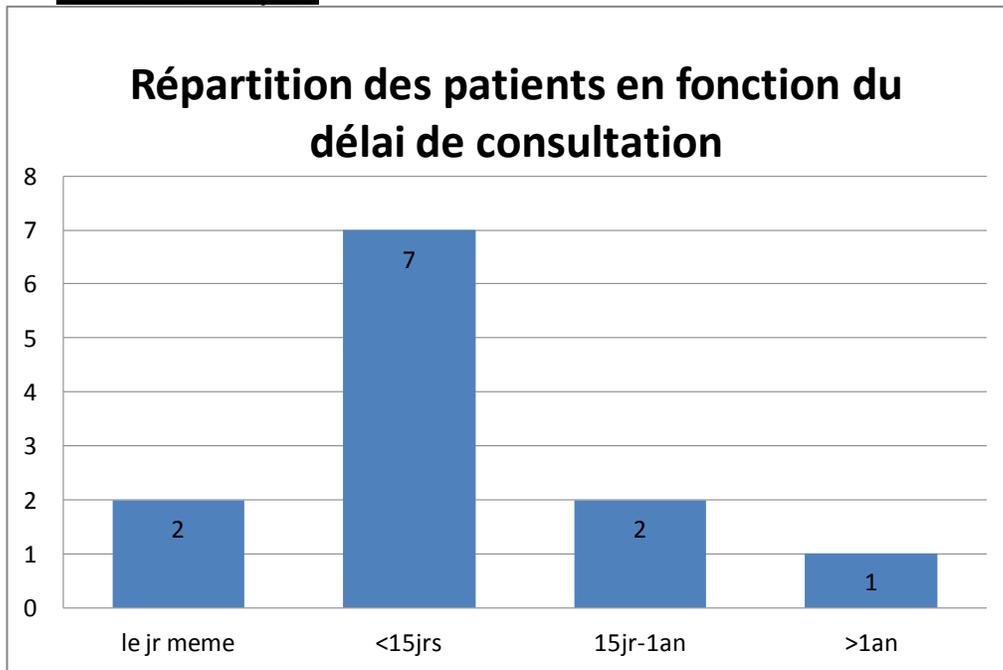




A partir de ces présentations graphiques on remarque :

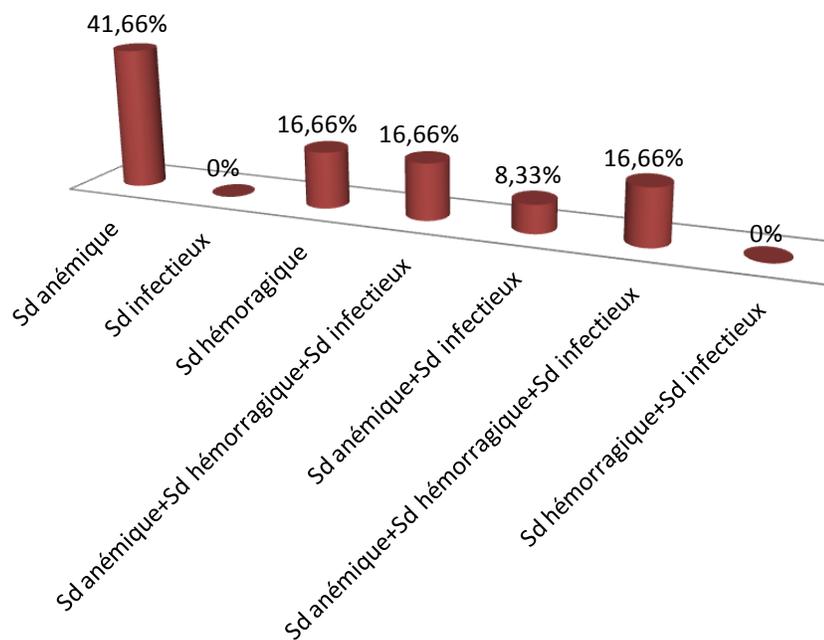
- ✓ Une prédominance **Masculine** avec sex ratio(H /F)=1,4
- ✓ La fréquence de survenue des AM chez les enfants 2ans-10ans
- ✓ LA zone de prédilection des AM est TLEMCEN

b-Profil clinique :



On constate dans la majorité des cas que le début des symptômes remonte a 15jrs avant le diagnostic des AM.

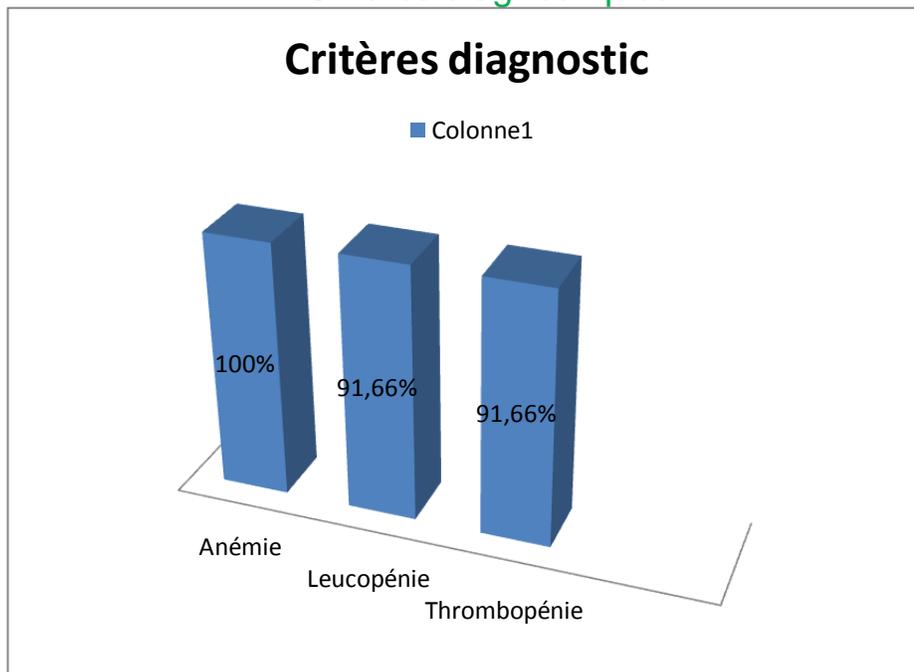
Répartition des patients en fonction des circonstances de découverte



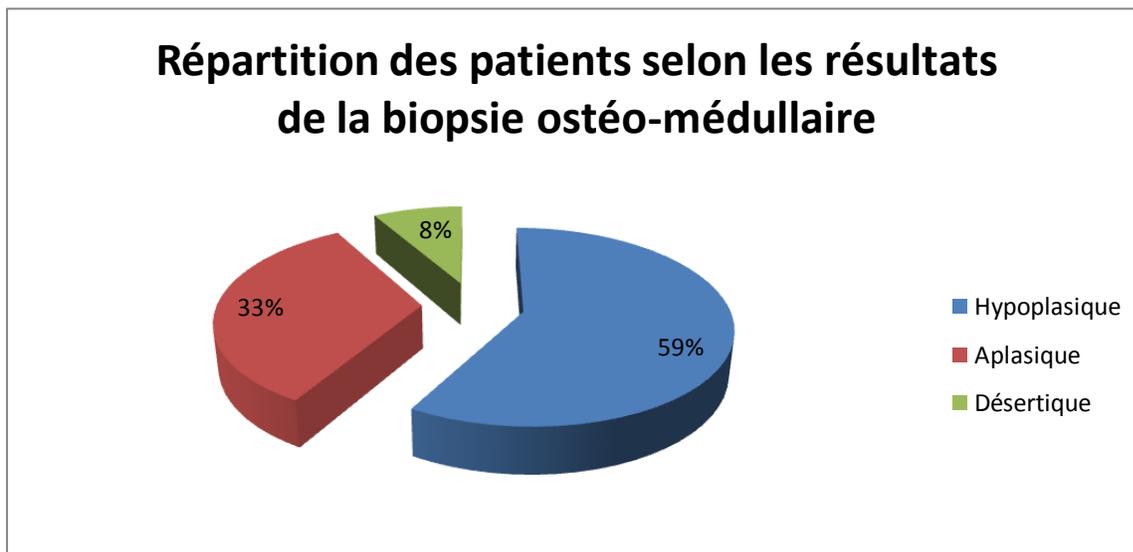
D'après ces statistiques, **le syndrome anémique** est le plus souvent révélateur de la maladie (dans 42% des cas).

c-Profil biologique :

Critères diagnostiques

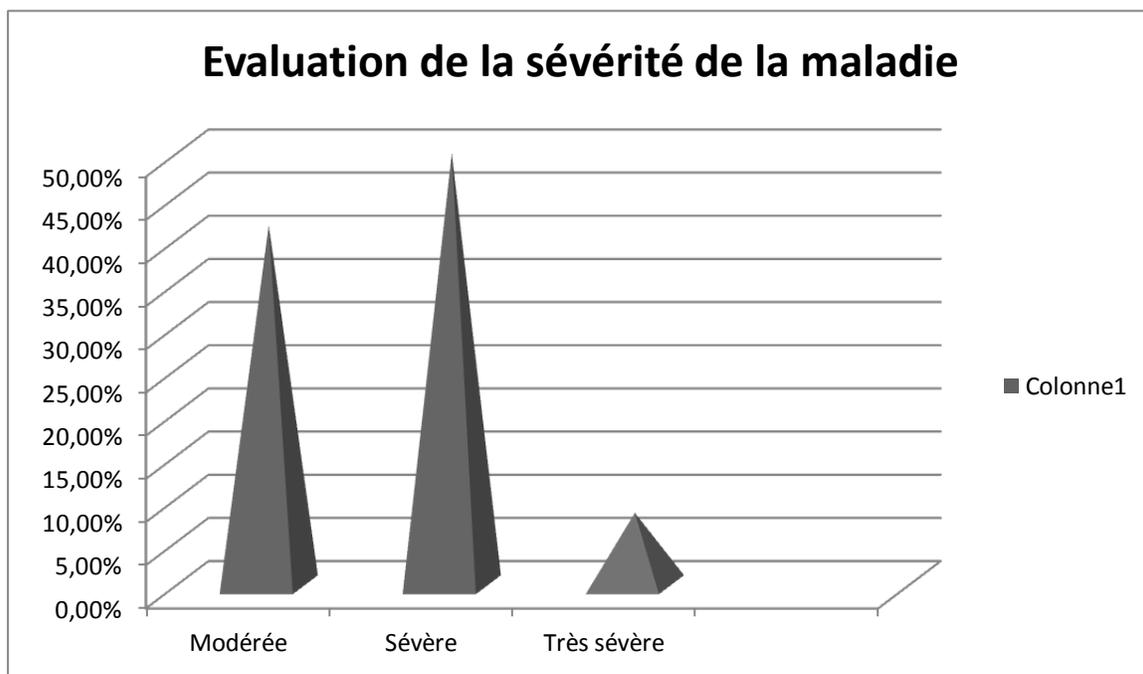


L'hémogramme étant le 1^{er} exam biologique réalisé, il objective pour la majorité des malades une **bi/pancytopénie** selon nos résultats statistiques.

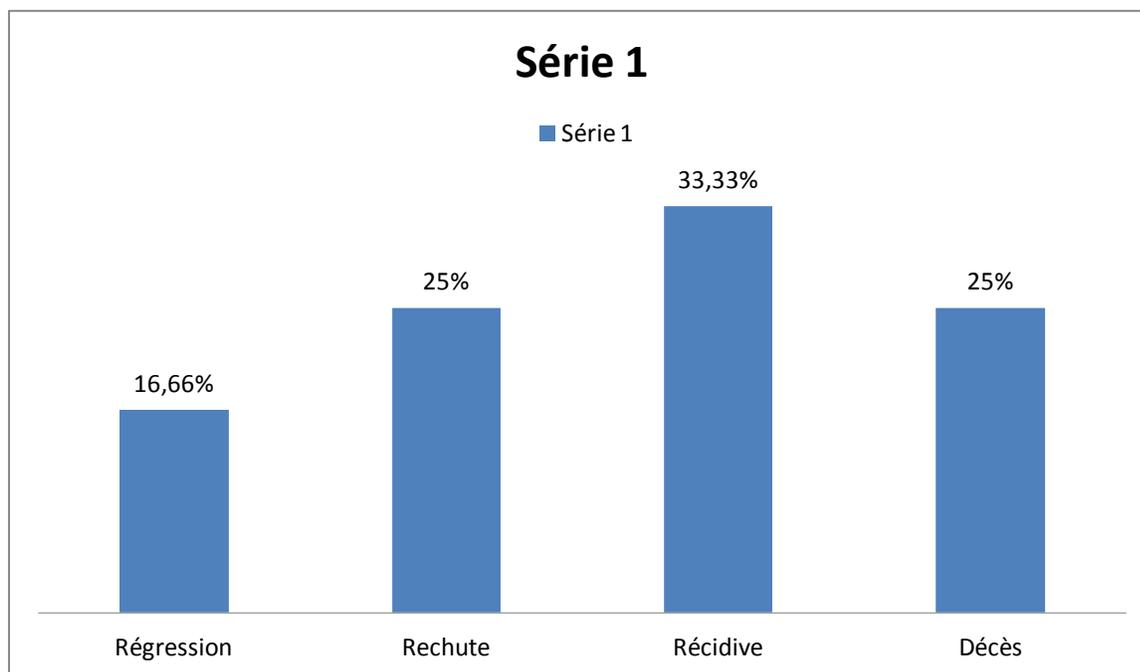


On constate que presque 60% des malades leurs BOM sont en faveur d'une moelle **HYPOPLASIQUE** .

Evaluation de la sévérité de la maladie



On observe que 50% des AM sont des AM Sévères .



Selon notre étude :
.La mortalité globale est importante.
.La guérison est plus rare que la mort ou le passage à la chronicité.

D-Discussion :

A partir de notre étude étendue sur une période de 4ans portant sur 12cas d'enfants hospitalisés au sein du service de pédiatrie (EHS Tlemcen) ,on note :

- Une légère prédominance MASCULINE avec Sex ratio=1,4.
- Les âges extrêmes sont min=3mois ;max=15ans.
- 42% des AM sont révélées par un Sd ANEMIQUE.
- Dans 100% des cas le diagnostic est posé par l'hémogramme, myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire.
 - Une Pancytopenie est présente dans 83% des cas permettant le diagnostic dans un 1^{er} temps.
 - 50% des malades ont une moelle HYPOPLASIQUE.
- Les AM sont Sévères dans 50% des cas.
- Le taux de mortalité est de 25% alors que la guérison est plus Rare que la mort ou le passage à la chronicité.

E-Conclusion :

L'aplasie médullaire est une maladie rare due à une anomalie quantitative de la moelle, de mauvais pronostic. Elle est Idiopathique dans la majorité des cas avec une légère prédominance masculine. Son mode de révélation le plus fréquent est un syndrome anémique dans le cadre d'une pancytopenie. Le traitement repose essentiellement sur la greffe de moelle osseuse (on parle actuellement de Greffe de cellules souches hématopoïétiques).

BIBLIOGRAPHIE

1 / Aplasie médullaire (Protocole national du diagnostic et de soins pour une maladie rare) Haute autorité de santé (HAS), Février 2009

2 / les aplasies médullaires Hématologie biologique, CHU 49000 Angers France Décembre 2006

3 / Aplasie médullaire acquises 1998, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

4 / Revue Algérienne d'hématologie (sous l'égide de la société algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine) N°00, 2006

5 / Yao T, Abissey A, Danho B, Moumouni K, Téma D,

Etude des aplasies médullaires: à propos de 12 cas diagnostiqués au CHU de Treichville. Publications médicales Africaines 1990; 110.

6 / Elira DA, Tchissambou N, Sangré A,

Etude épidémiologique et clinique des Aplasies médullaires sévères au Congo.

INDEX

• Sommaire	01
• Partie théorique	03
- Lexique des abréviations.....	04
- Introduction.....	05
- Objectifs de l'étude.....	07
- Physiopathologie.....	08
- Epidémiologie.....	11
*fréquence.....	12
*répartition âge/sexe.....	12
- Clinique.....	13
- Paraclinique.....	16
- Etiologies.....	24
*les aplasies médullaires constitutionnelles.....	25
* les aplasies médullaires acquises.....	35
- Traitement.....	42
*traitement symptomatique.....	43
* traitement curatif.....	44
- Evolution et pronostic.....	52
- Suivi.....	55

- Conclusion.....	58
• Partie pratique	61
- But.....	62
- Matériels et méthodes.....	62
- Résultats.....	63
- Discussion.....	70
- Conclusion.....	70
• Bibliographie	71