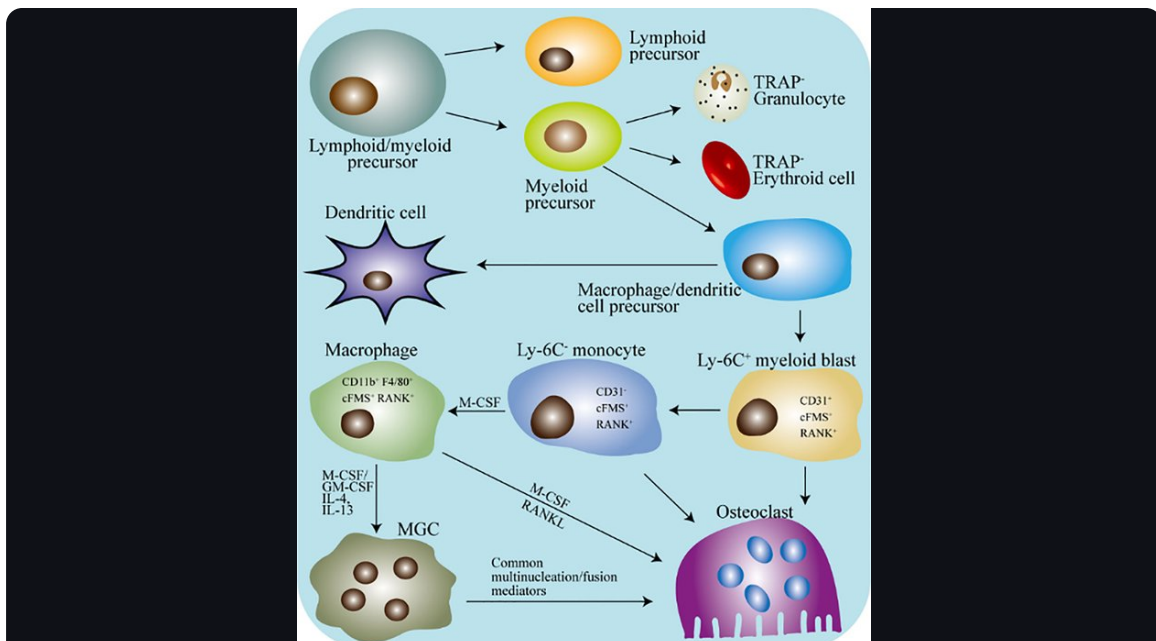


## Généralités — définition et physiopathologie



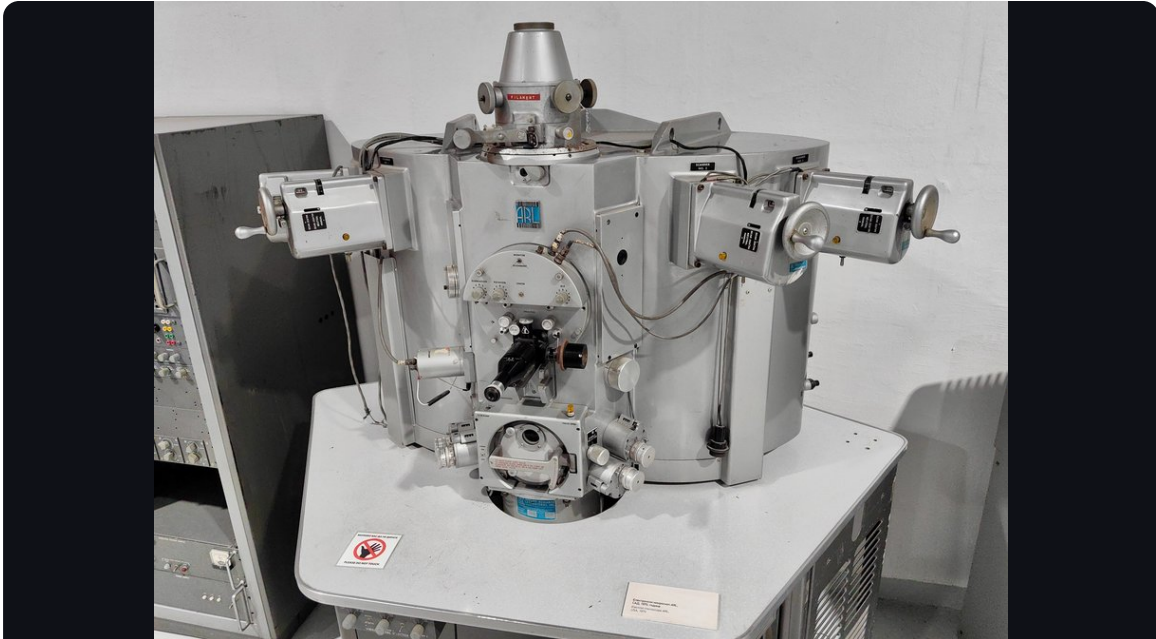
L'aplasie médullaire est une insuffisance médullaire quantitative touchant les trois lignées, par disparition des cellules souches hématopoïétiques et remplacement de la moelle par du tissu adipeux.

Wikimedia Commons (CC)

- Pancytopénie périphérique par moelle hypoplasique ou aplasique, sans infiltration tumorale ni myélofibrose — diagnostic d'élimination reposant sur la biopsie.
- Mécanisme le plus fréquent : destruction auto-immune des cellules souches hématopoïétiques par des lymphocytes T cytotoxiques activés — base rationnelle du traitement immunosuppresseur.
- À distinguer des aplasies médullaires « périphériques » (destruction ou séquestration des cellules matures, ex. hypersplénisme) qui ne relèvent pas de la même prise en charge.

#002

## Épidémiologie et étiologies



Bien que la majorité des aplasies médullaires soient idiopathiques (auto-immunes), certaines causes toxiques, médicamenteuses ou virales doivent être systématiquement recherchées.

Wikimedia Commons (CC)

- Maladie rare (incidence 2-3/million/an en Europe), avec une distribution bimodale : pic chez l'adulte jeune (15-25 ans) et second pic après 60 ans.
- Formes idiopathiques (auto-immunes) majoritaires (~70 %) ; causes secondaires : toxiques (benzène), médicamenteuses (chloramphénicol, sels d'or, certains AINS), radiations ionisantes.
- Causes virales : hépatite séronégative post-hépatitique (forme sévère, touchant surtout l'adulte jeune), parvovirus B19 (érythroblastopénie pure plutôt qu'aplasie globale), EBV, VIH.
- Toujours rechercher une forme constitutionnelle (maladie de Fanconi notamment) chez le sujet jeune, avant tout traitement immunosuppresseur ou allogreffe.

#003

## Présentation clinique — pancytopénie



Le tableau clinique associe les trois syndromes de la pancytopénie : syndrome anémique, syndrome hémorragique (purpura, ecchymoses) et syndrome infectieux lié à la neutropénie.

Wikimedia Commons (CC)

- Syndrome anémique d'installation progressive : asthénie, pâleur, dyspnée d'effort — souvent le premier motif de consultation.
- Syndrome hémorragique cutanéomuqueux (purpura pétéchial, ecchymoses, gingivorragies, épistaxis) lié à la thrombopénie — sa sévérité conditionne l'urgence de la prise en charge.
- Syndrome infectieux (fièvre, infections ORL/pulmonaires à répétition) lié à la neutropénie — risque vital en cas de neutropénie profonde et prolongée.
- Absence d'organomégalie (pas de splénomégalie ni d'adénopathies) — un élément clinique important orientant vers l'aplasie plutôt qu'une hémopathie infiltrative.

#004

## Diagnostic biologique — hémogramme et réticulocytes



L'hémogramme retrouve une pancytopénie avec un taux de réticulocytes effondré, témoignant du caractère central (médullaire) et non périphérique de l'insuffisance hématopoïétique.

Wikimedia Commons (CC)

- Pancytopénie touchant les trois lignées : anémie normocytaire ou macrocytaire, neutropénie, thrombopénie — un déficit isolé doit faire évoquer un autre diagnostic.
- Réticulocytes effondrés ( $< 25 \text{ G/L}$ ), signant l'origine centrale de l'anémie — élément clé du diagnostic différentiel avec les cytopénies périphériques régénératives.
- Frottis sanguin sans blastes ni cellules anormales, sans dysplasie significative — l'absence de blastes circulants distingue l'aplasie de la LAL/LAM au tableau initial parfois trompeur.

#005

## Myélogramme et biopsie ostéomédullaire — moelle désertique



La biopsie ostéomédullaire est l'examen clé du diagnostic : elle objective une moelle désertique, pauvre en cellules hématopoïétiques et largement remplacée par du tissu adipeux.

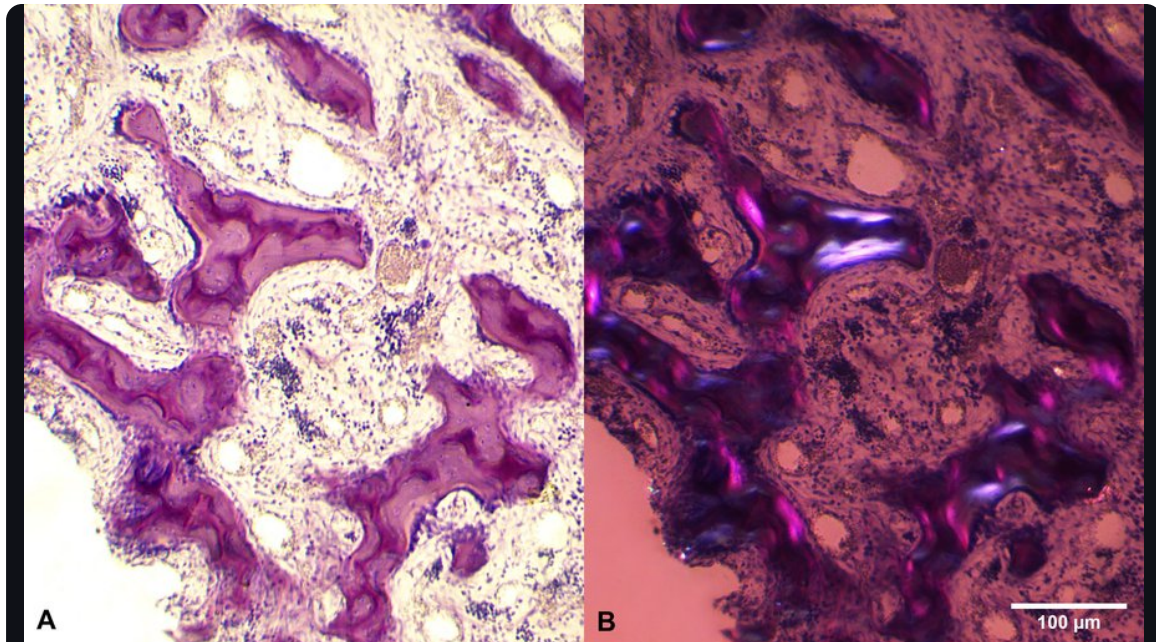
Wikimedia Commons (CC)

- Myélogramme souvent difficile (« ponction blanche ») du fait de la pauvreté cellulaire — la biopsie ostéomédullaire est indispensable pour confirmer et quantifier l'hypoplasie.
- Cellularité médullaire  $< 25\%$  (ou  $< 50\%$  avec  $< 30\%$  de cellules hématopoïétiques résiduelles) sur la biopsie, adaptée à l'âge du patient.
- Absence d'infiltration blastique, de fibrose ou de dysplasie significative sur la biopsie — élément essentiel pour éliminer une LAM, un SMD hypoplasique ou une myélofibrose.
- Caryotype médullaire systématique, normal dans la grande majorité des aplasies idiopathiques ; toute anomalie clonale doit faire réévoquer un SMD hypoplasique.



#006

## Diagnostics différentiels



Le syndrome myélodysplasique hypoplasique et la myélofibrose primitive au stade initial peuvent mimer une aplasie médullaire, d'où l'importance de la biopsie et de la cytogénétique.

Wikimedia Commons (CC)

- Syndrome myélodysplasique hypoplasique : moelle pauvre mais avec dysplasie significative et/ou anomalie cytogénétique clonale — distinction parfois difficile nécessitant un avis expert.
- Leucémie aiguë à présentation pauci-blastique ou pré-leucémique : recherche systématique de blastes résiduels et d'anomalies moléculaires (NGS panel myéloïde).
- Myélofibrose primitive au stade préfibrotique : biopsie parfois hypocellulaire, mutation JAK2/CALR/MPL et fibrose réticulinique orientant le diagnostic.
- Lymphome hypoplasique médullaire et certaines infections sévères (leishmaniose viscérale, tuberculose disséminée) peuvent également donner un tableau proche — contexte clinique déterminant.

#007

## Recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) associée



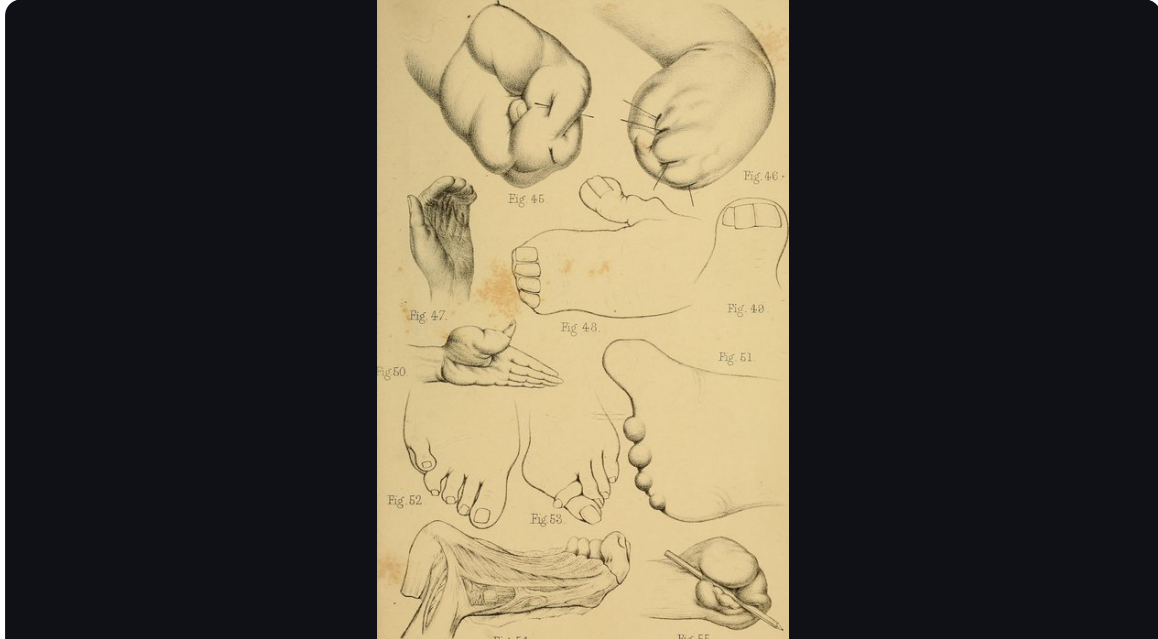
Un clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, détecté par cytométrie en flux, est retrouvé chez près de la moitié des patients aplasiques et doit être systématiquement recherché.

Wikimedia Commons (CC)

- Cytométrie en flux à haute sensibilité (FLAER) systématique au diagnostic, recherchant un déficit d'ancrage GPI (CD55/CD59) sur les globules rouges et polynucléaires.
- Clone HPN retrouvé chez 40-60 % des aplasies médullaires, le plus souvent de petite taille et sans traduction clinique hémolytique au diagnostic.
- Surveillance régulière de la taille du clone au cours du suivi — son expansion peut signaler un risque thrombotique et hémolytique nécessitant un traitement spécifique (éculizumab).

#008

## Formes constitutionnelles — maladie de Fanconi et autres



La maladie de Fanconi, principale cause d'aplasie constitutionnelle, doit être systématiquement recherchée chez le sujet jeune par un test de cassure chromosomique avant tout traitement.

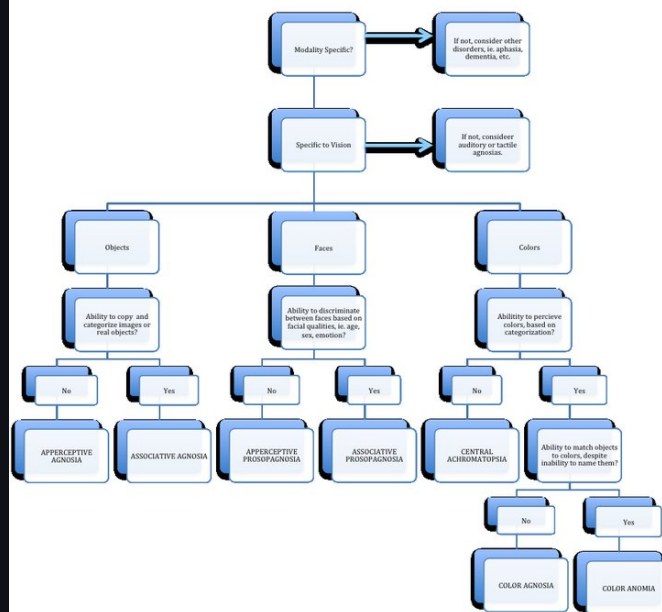
Wikimedia Commons (CC)

- Maladie de Fanconi : anomalie constitutionnelle de réparation de l'ADN, associée à des malformations (pouces, avant-bras, reins), une petite taille et une pigmentation cutanée café-au-lait.
- Test diagnostique de référence : cassures chromosomiques induites par agents alkylants (diépoxybutane, mitomycine C) sur lymphocytes sanguins.
- Dyskératose congénitale (mutations des gènes du complexe télomérase) : triade dystrophie unguéale, leucoplasie buccale, pigmentation réticulée cutanée, avec risque d'aplasie et de fibrose pulmonaire.
- Implication pratique majeure : un conditionnement d'allogreffe standard est toxique et contre-indiqué chez ces patients — nécessité d'un conditionnement atténué spécifique en cas de forme constitutionnelle.



#009

## Classification de sévérité (critères de Camitta)



La sévérité de l'aplasie médullaire, définie par la profondeur des cytopénies sanguines et la cellularité médullaire, conditionne directement l'urgence et le choix de la stratégie thérapeutique.

Wikimedia Commons (CC)

- Aplasie sévère (AAS) : cellularité médullaire < 25 % et au moins 2 des critères suivants : PNN < 0,5 G/L, plaquettes < 20 G/L, réticulocytes < 20 G/L (ou < 60 G/L corrigés).
- Aplasie très sévère (AATS) : critères de l'AAS avec PNN < 0,2 G/L — pronostic le plus réservé, urgence thérapeutique absolue en raison du risque infectieux majeur.
- Aplasie non sévère : cytopénies présentes mais ne remplissant pas les critères de sévérité — surveillance possible sans traitement immédiat si le patient est stable.

#010

## Traitement de support — transfusions et anti-infectieux



En attendant l'efficacité du traitement spécifique, le support transfusionnel et la prévention/traitement agressif des infections sont essentiels à la survie du patient aplasique sévère.

Wikimedia Commons (CC)

- Transfusions de culots globulaires et de plaquettes déleucocytés et irradiés systématiquement — l'irradiation prévient la réaction du greffon contre l'hôte transfusionnelle, cruciale avant une éventuelle allogreffe.
- Limiter au maximum les transfusions chez le futur candidat à l'allogreffe (risque d'allo-immunisation compromettant la prise de greffe) — anticiper le typage HLA précocement.
- Prise en charge agressive de toute fièvre chez le neutropénique sévère : antibiothérapie empirique à large spectre en urgence, sans attendre les résultats microbiologiques.
- Prophylaxie antifongique et antivirale (aciclovir) discutée selon la profondeur et la durée prévisible de la neutropénie, en particulier sous traitement immunosuppresseur.

#011

## Traitement immunosuppresseur



L'association sérum antilymphocytaire et ciclosporine constitue le traitement de référence de l'aplasie sévère chez les patients non éligibles d'emblée à l'allogreffe.

Wikimedia Commons (CC)

- Sérum antilymphocytaire (SAL) de cheval associé à la ciclosporine : traitement de référence chez le patient non éligible à l'allogreffe de première intention (âge, absence de donneur compatible).
- Ajout de l'eltrombopag (agoniste du récepteur de la thrombopoïétine) au traitement immunosuppresseur en première ligne, améliorant significativement les taux de réponse hématologique globale.
- Réponse évaluée à 3 et 6 mois : taux de réponse globale d'environ 60-70 % avec le triplet SAL-ciclosporine-eltrombopag, délai de réponse pouvant nécessiter plusieurs mois.
- Surveillance de la fonction rénale et de la pression artérielle sous ciclosporine (néphrotoxicité, HTA), traitement poursuivi au long cours avec décroissance progressive très prudente.

#012

## Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques



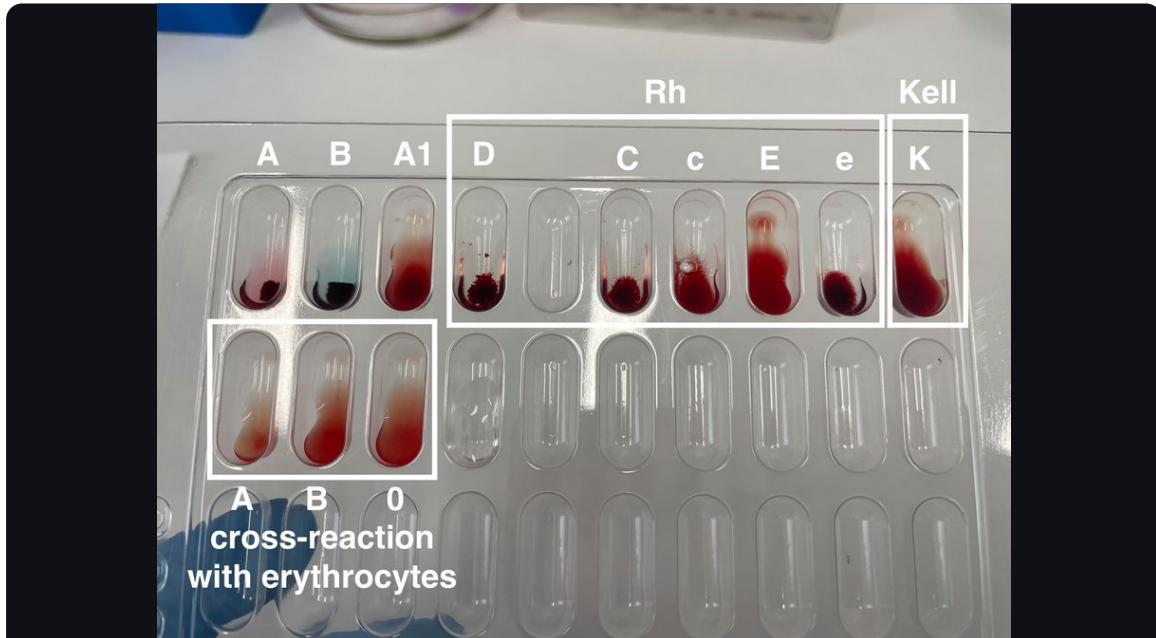
L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier à partir d'un donneur familial HLA-identique, constitue le traitement curatif de référence de l'aplasie sévère chez le sujet jeune.

Wikimedia Commons (CC)

- Traitement de première intention chez le sujet jeune (< 40 ans) avec donneur familial HLA-identique disponible — meilleures chances de guérison définitive.
- Conditionnement non myéloablatif spécifique (cyclophosphamide-fludarabine ± SAL), différent de celui des hémopathies malignes, adapté au risque de rejet plutôt qu'à la réduction tumorale.
- Donneur non apparenté compatible envisagé en 2e intention après échec de l'immunosuppression, avec des résultats désormais proches de ceux du donneur familial grâce à l'amélioration du typage HLA haute résolution.
- Rejet de greffe et maladie du greffon contre l'hôte (GVH) restent les principales complications spécifiques à surveiller, en plus des complications infectieuses habituelles de l'allogreffe.

#013

## Suivi à long terme et complications (évolution clonale)



Le suivi à long terme des patients traités pour aplasie médullaire doit intégrer la surveillance régulière d'une possible évolution clonale tardive vers un SMD ou une leucémie aiguë.

Wikimedia Commons (CC)

- NFS régulière à vie, avec myélogramme et caryotype de contrôle en cas de rechute ou de modification du bilan sanguin, pour dépister une évolution clonale.
- Risque cumulatif d'évolution clonale (SMD, LAM, ou expansion d'un clone HPN) estimé à 10-15 % à 10 ans sous traitement immunosuppresseur, plus élevé qu'après allogreffe réussie.
- Anomalies cytogénétiques d'acquisition tardive (monosomie 7 notamment) associées à un risque accru de transformation, justifiant une surveillance cytogénétique périodique.
- Rechute après réponse à l'immunosuppression possible (10-15 % des cas) : reprise de la ciclosporine en premier lieu, discussion d'allogreffe de deuxième ligne selon l'âge et le contexte.



