

CYTOPENIES APLASIES

DEFINITION

Définition à partir de l'hémogramme : diminution de la concentration des cellules d'une des 3 lignées du sang périphérique (GB, Hb, Plq)

La diminution des GB : leucopénie → syndrome infectieux

La diminution de l'hémoglobine : anémie → syndrome anémique

La diminution des plaquettes : thrombopénie → syndrome hémorragique

On peut avoir une cytopénie, bicytopénie, ou pancytopenie

La pancytopenie : est une diminution des 3 lignées, elle peut être périphérique ou centrale

Etiologies des pancytopenies

1. Pancytopenies périphériques

- a. Hypersplénisme
- b. Maladies autoimmunes (LED, PR)
 - Anémie hémolytique + thrombopénie ± neutropénie
- Coombs direct +, Ac anti-plq,
- c. Microangiopathies thrombotiques
 - Contexte : enfant (SHU), grossesse (HELLP syndrome), PTT (adulte), cancer...
 - Anémie hémolytique avec schizocytes (SHU)+ thrombopénie
 - Insuffisance rénale, cytolysé hépatique

2- pancytopenies centrales : l'aplasie médullaire (AM) :

A) Définition :

L'AM 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

B) Epidémiologie :

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 et l'autre entre 50-60 ans. Elle est rare chez l'enfant

C) 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 hématopoïétique :

- 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.

D) Les signes cliniques :

Le début peut être aigu ou chronique marqué par les signes cliniques de l'insuffisance médullaire a 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 $> 38^{\circ}$ 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 douleurs osseuses**

E) Les signes biologiques :

1- hémogramme : montre une pancytopénie.

- l'anémie est normo chrome 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 augmenté, normal, ou diminué. Thrombopénie $< 20000/\text{mm}^3$

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 (BOM) a un intérêt diagnostic et pronostic : elle apprécie le degré de richesse médullaire, la présence de l'œdème, de suffusion hémorragique, de lésion du réseau réticulinique qui sont des facteurs de mauvais pronostic.

Seul examen qui permet la confirmation du diagnostic d'aplasie

- Espaces médullaires vides
- Moelle hématogène raréfiée : absence de cellules hématopoïétique
- Moelle adipeuse : riche en cellules graisseuses

Signes négatifs +++

- jamais de fibrose réticulinique / collagène
- jamais de prolifération maligne

F) Etiologies : elle repose sur l'interrogatoire et les examens complémentaires.

F-1) 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 à 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.

F-2) les aplasies médullaires acquises :

❑ les AM secondaire :

-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 –Michelli (HPN) : elle évolue rarement vers une aplasie médullaire il s'agit d'une anémie hémolytique acquise par anomalie de la membrane.

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

G) Diagnostic positif

- 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

H) Diagnostic différentiel : il se pose avec les pancytopenies :

- 1-les pancytopenies d'origine périphérique : elle ne pose pas de problème diagnostic, il s'agit de pancytopenie immunologique ou d'hypersplénisme mais dans ce cas il existe une splénomégalie, la moelle est riche
- 2-les pancytopenies 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. (MO riche)
 - les myélodysplasies ou anémie réfractaire. (MO riche)
 - les myélofibroses ; splénomégalie myéloïde, LMC, la polyglobulie.

I) 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 $< 20000/\text{mm}^3$, $\text{PN} < 500/\text{mm}^3$, 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. En cas d'un seul critère AM modérée

J) Traitement

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

B – traitement symptomatique :

- correction de l'anémie par des culots globulaires phénotypés ; l'hémoglobine doit être $> 8 \text{ g/dl}$
- Traitement du syndrome hémorragique par les transfusions de plaquettes. (CSP) ou (CUP).
- prévention et traitement des infections : particulièrement lorsque le taux des neutrophiles est à $500/\text{mm}^3$. isoler le malade dans une chambre stérile. Les hémocultures sont faites en cas de fièvre $> 38^\circ \text{C}$ ainsi que des prélèvement ORL, ECBU, afin de rechercher le germe en cause et d'établir un antibiogramme. Une association d'antibiotique a large spectre tels qu'une bêtalactamine 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
- les immunosuppresseurs :
 - * le sérum anti-lymphocytaire (SAL) associé a des bolus de méthyle - prednisolone.
 - * la ciclosporine (Nèoral) ou associé au SAL
- la greffe de moelle osseuse allogénique (GMO) : elle est indiquée dans l'aplasie médullaire sévère ($\text{PN} < 500/\text{mm}^3$) chez les sujets de moins de 40 ans et ayant un donneur HLA compatible