

APLASIE MEDULLAIRE IDIOPATHIQUE

L'aplasie médullaire (AM) idiopathique est une affection rare avec une incidence en Europe estimée à $2/10^5$ habitants/an.

A - DIAGNOSTIC

Les critères diagnostiques associent une diminution stable de 2 ou 3 lignées sanguines et une moelle pauvre sur biopsie médullaire.

1. Données de l'hémogramme :

Tantôt l'atteinte des trois lignées myéloïdes est présente d'emblée. Ailleurs, le déficit de production prédomine au début sur une ou deux lignées, conduisant à une bicytopénie ; la pancytopénie se complète progressivement en quelques semaines.

2. Le myélogramme :

L'étude de la moelle hématopoïétique est indispensable au diagnostic. Le frottis est typiquement désertique ou nettement appauvri, Tous les stades de maturation sont concernés et l'aspect cytologique des cellules résiduelles est normal. Il est possible d'observer un pourcentage augmenté de lymphocytes et/ou de plasmocytes matures. Toutefois, un myélogramme normal n'élimine pas le diagnostic d'AM car la seule aspiration médullaire reflète mal la richesse du tissu hématopoïétique.

3. La biopsie médullaire :

Essentielle au diagnostic, elle montre un appauvrissement en précurseurs hématopoïétiques. La biopsie permet de vérifier l'absence de cellules anormales et de fibrose médullaire.

B - LE BILAN INITIAL MINIMUM RECOMMANDE :

1. Hémogramme + réticulocytes

2. Myélogramme

Un caryotype médullaire est souhaitable mais n'est pas toujours réalisable du fait de la pauvreté des produits d'aspiration médullaire en cellules myéloïdes.

3. Biopsie médullaire

4. Etude cytogénétique standard

Chez l'adulte jeune (moins de 40 ans) ou l'enfant, une étude cytogénétique sur lymphocytes sanguins à la recherche d'une maladie de Fanconi est légitime.

5. Recherche d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) par immunophénotypage sur sang (baisse de l'expression de molécules ancrées par GPI).

6. **Groupage HLA du patient et de la fratrie** si moins de 65 ans.

7. **Bilan pré-transfusionnel** : groupe sanguin, recherche d'anticorps irréguliers.

8. **Bilan immunologique et virologique** : anticorps anti-nucléaires et facteur rhumatoïde, sérologies des hépatites virales, EBV, parvovirus B19, CMV, HIV.

C - STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Elle est basée sur la gravité de l'affection qui s'apprécie sur l'hémogramme et le syndrome clinique.

Aplasie sévère (critères de gravité selon Camitta):

Richesse médullaire < 25% et deux des trois critères suivants :

- PNN < $0.5 \cdot 10^9/l$
- Plaquettes < $20 \cdot 10^9/l$
- Réticulocytes < $20 \cdot 10^9/l$

Très sévère (critères de l'EBMT):

Mêmes critères avec PNN < $0.2 \cdot 10^9/l$

D - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Support transfusionnel en produits sanguins labiles irradiés dès le diagnostic. En dehors d'un syndrome hémorragique, l'objectif est de maintenir un chiffre de plaquettes à $10,20 \cdot 10^9/l$ au moins et un taux hémoglobine à 70 g/l en prenant en compte l'âge et les antécédents cardio-vasculaires.

Pas de preuve de l'intérêt des facteurs de croissance (EPO, G-CSF) au long cours. Leur usage peut cependant être proposé après traitement immunosuppresseur pour permettre une récupération plus rapide.

Prophylaxie anti-infectieuse recommandée si les polynucléaires sont inférieurs $0.5 \cdot 10^9/l$. Un traitement antibiotique à large spectre débuté en urgence est recommandé en cas d'épisode de neutropénie fébrile.

E - TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

Deux traitements de référence :

1. **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**
2. **Traitement immunosuppresseur par sérum antilymphocytaire associé à la ciclosporine.**

Enfants et adultes de moins de 40 ans :

a) En première intention

- Allogreffe apparentée de cellules souches hématopoïétiques médullaires si l'on identifie un donneur de la fratrie HLA-identique. Chez l'enfant une aplasie médullaire même non sévère nécessitant un support transfusionnel est une indication d'allogreffe apparentée.
- Sérum antilymphocytaire (SAL) et ciclosporine (CSA) en l'absence de donneur intrafamilial HLA identique ; parce que le taux de réponse SAL + CSA est supérieur au SAL seul et qu'il existe un avantage de survie dans l'aplasie sévère (étude randomisée : Frikhofen et al, 1991) ; et que la réponse SAL + CSA est supérieure à CSA seule (sans avantage de survie) dans l'aplasie non sévère (étude randomisée : Marsh et al, 1999).

Il faut savoir que la réponse au traitement immunosuppresseur est retardée (3 à 6 mois), incomplète dans 1/3 des cas et qu'il existe une dépendance à la CSA dans 1/3 des cas. Plus la réponse est précoce plus le risque de rechute est important.

- L'utilisation du G-CSF en association avec SAL + CSA permet de diminuer la durée de la neutropénie (Gluckman et al, 2003) mais ne modifie apparemment pas le risque infectieux. Une étude randomisée européenne est en cours pour confirmer ces données. L'utilisation prolongée et à fortes doses de G-CSF semble associée à un risque accru de myélodysplasie.

b) En seconde intention : en l'absence de réponse après un traitement par SAL-CSA et en cas d'aplasie sévère sont discutés :

- Un deuxième traitement par SAL-CSA ; il existe autant de chances de réponse au 2^e SAL-CSA qu'au premier.
- Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques non apparentée si donneur phéno-identique 10/10. Ce type d'allogreffe sera proposé notamment chez les enfants et les adultes jeunes, étant donné les assez bons résultats reportés récemment (Maury et al, 2007), en cas de complications infectieuses sévères et répétées ou hémorragiques graves.

Adultes de plus de 40 ans

Traitement immunosuppresseur par SAL et CSA ou allogreffe apparentée à discuter en première intention en fonction de :

- la sévérité de l'aplasie médullaire,
- l'existence d'un donneur identique dans la fratrie,
- la présence d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne,
- l'âge physiologique du patient.

F - MODALITES DE SURVEILLANCE

1. Les patients traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques seront surveillés conformément au référentiel applicable à ce type de patients.

2. Les patients traités par traitement immunosuppresseur comportant du SAL seront pris en charge en cas d'agranulocytose en secteur protégé pour une durée minimale de 3 semaines ou jusqu'à ascension des neutrophiles. Un cathéter central est nécessaire à l'administration de SAL en raison des risques de choc anaphylactique. Une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone sera débutée la veille du SAL dans le but d'éviter une maladie sérique ; elle sera poursuivie durant 2 semaines puis rapidement arrêtée sur une semaine. Du G-CSF pourra être instauré en cas de neutropénie profonde pour une durée limitée.

En sortie d'hospitalisation, la surveillance clinique et biologique doit être équivalente aux modalités appliquées aux patients traités par allogreffe durant les 6 premiers mois, puis mensuelle jusqu'à un an ;

- l'usage d'une prophylaxie contre la pneumocystose est recommandé pendant les 6 premiers mois
- l'usage d'antifongiques locaux ou systémiques est légitime pendant les 6 premiers mois et au delà en cas de facteurs de risque, de colonisation ou d'antécédents d'infection fongique
- une recommandation écrite pour mise en place d'une antibiothérapie à large spectre en urgence est recommandée
- tous les produits sanguins labiles doivent être irradiés

La durée du traitement immunosuppresseur en cas de succès n'est pas définie. Elle sera de 6 mois à un an minimum.

REFERENCES

Marsh JC. Management of acquired aplastic anaemia. Blood Rev 2005;19:143-51.

Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. Lancet 2005;365:1647-56.

Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. Br J Haematol 2005;130:747-51.

Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood 2004;103:2490-7.

Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Semin Hematol 2000;37:69-80.