

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 440

**APLASIE MEDULLAIRE CHEZ L'ENFANT :
ETUDE RETROSPECTIVE DE 3 CAS TRAITES
PAR ALLOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Oumayma CHADILI
Née le 24 Mars 1992 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Aplasie médullaire – Anémie de Fanconi – Allogreffe – Cellules souches
hématopoïétiques – Moelle osseuse.

JURY

Mr. A. AGADR
Professeur de Pédiatrie

Mr. R. ABILKASSEM
Professeur de Pédiatrie

Mme. A. HASSANI
Professeur de Pédiatrie

Mme. M. EL KABABRI
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJA A FAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie

Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
 Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie



Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADÏ Mina
Pr. AMRANI HANCHÏ Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHÏ Jihane
Pr. BELKHADÏR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKÏRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHÏA Mohammed*
Pr. BOUATÏA Mustapha
Pr. BOUABÏD Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAÏB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINÏ Nouzha*
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Najwa
Pr. ELFATEMÏ Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTÏ Jaouad
Pr. EL JOUDÏ Rachid*
Pr. EL KABABRÏ Maria
Pr. EL KHANNOUSSÏ Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORACHÏ Alae
Pr. EN-NOUALÏ Hassane*
Pr. ERRGUÏG Laila
Pr. FIKRÏ Meryim
Pr. GHFÏR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootéchnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES

A ma très chère mère

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi
le symbole de la bonté par excellence, la source
de tendresse et l'exemple du dévouement
qui n'a pas cessé de m'encourager.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien
moral au long de mes études.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour
et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente
pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices
que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance,
durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie...

A mon cher père

*Aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur des sentiments
d'affection, d'estime et de respect envers un être cher.*

*J'ai vécu dans l'admiration de ta grande personne, tu es pour moi le
symbole de l'honnêteté, de la justice et de la bonté.*

*Puisse ton existence, pleine de droiture,
de franchise et de sagesse me servir d'exemple
dans l'exercice de ma profession.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et ma formation.*

Que Dieu te donne longue vie, santé et bonheur éternel.

A mon frère

*Je voudrais à travers cette dédicace, te témoigner tout mon amour
et ma tendresse et te remercier de m'avoir toujours épaulée et
encouragée, certes d'une manière assez spéciale mais fort sincère.*

Tu as toujours été une source de joie pour moi.

Puisse Allah te préserver et te guider vers un bonheur certain.

A la mémoire de ma grand-mère maternelle

Qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,

je te dédie aujourd'hui ma réussite.

Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

A mon cher grand-père maternel

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux

que tu n'as cessé de formuler dans tes prières.

Que Dieu te préserve santé et longue vie.

A la mémoire de mon grand-père paternel

*Puisse ton âme repose en paix. Que Dieux, le tout puissant,
te couvre de sa sainte miséricorde et t'accueille dans
son éternel paradis.*

A mon oncle Youssef et sa femme

*Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur,
le respect et l'estime que je vous dois.*

*Je vous dédie en terme de reconnaissance pour tout
l'encouragement et en témoignage de gratitude et d'attachement.*

A mes cousins et cousines

Mohammed, Hajar, Taha, Nour...

Je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.

À mes amis

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ce lien fort
qui nous unit. Votre amitié est précieuse pour moi et j'espère
qu'elle durera à jamais. Je tiens à vous remercier
pour votre présence et votre soutien permanents
et vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

À toute ma famille

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

*Aux enfants pour leur courage face à la maladie
et pour leur joie.*

J'espère pouvoir leur être utile ...



REMERCIEMENTS

*A notre Maître et Président de thèse
Monsieur le professeur A .AGADR
Professeur de Pédiatrie à l'HMIM V de Rabat*

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider ce travail.

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes
vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner
notre profonde gratitude.*

*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur R. ABILKASSEM
Professeur de Pédiatrie à l'HMIM V de Rabat*

*Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix
du sujet de cette thèse.*

*Pour les efforts inlassables que vous avez déployés
pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence
à toutes les étapes de ce travail.*

En nous confiant ce travail vous nous avez honorés

*En nous recevant pour nous aider, par votre rigueur,
votre gentillesse, vos conseils, vous nous avez comblés.*

*Veillez accepter nos sincères remerciements de même
que le témoignage de notre profond respect.*

A notre Maître et Juge de thèse
Madame le professeur A. HASSANI
Professeur de Pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre
admiration devant votre grande compétence
professionnelle et votre généreuse sympathie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge de thèse
Madame le professeur M. EL KABABRI
Professeur de Pédiatrie à l'Hôpital d'Enfant de Rabat

*Vous nous avez honoré d'accepter avec grande
sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.*
*Je vous remercie pour la gentillesse dont vous avez fait
preuve à mon égard,*
et l'intérêt que vous avez porté à ce travail.
*Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect
et nos vifs remerciements.*

LISTE DES ABREVIATIONS

AcSDKP	: Antifibrotic peptide N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro
ALAT	: Alanine aminotransférase
AM	: Aplasie médullaire
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	: Aspartate aminotransférase
BFU-E	: Burst-forming unit-erythroid
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CFU Bas	: Colony-forming unit-basophil
CFU-E	: Colony-forming unit-eosinophil
CFU-E	: Colony-forming unit-erythroid
CFU-G	: Colony-forming unitgranulocyte
CFU-GEMM	: Colony-forming unit granulocyte-erythroid-macrophage-megacaryocyte
CFU-GM	: Colony-forming unit-granulocyte-macrophage
CFU-M	: Colony-forming unit-macrophage
CFUMK	: Colony-forming unit-megakaryocyte
CIA	: Communication interauriculaire
CIV	: Communication interventriculaire
CMF	: Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluorouracile
DS	: Déviation standard
EPO	: Erythropoïétine
FLT3-L	: Fetal liver tyrosine kinase-ligand
G-CSF	: Granulocyte-CSF

GMCSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GVH	: Graft versus host
GVHD	: Graft versus host disease
HIV	: Human immunodeficiency virus
IL	: Interleukine
M-CSF	: Macrophage colony-stimulating factor
MIP 1 α	: Macrophage Inflammatory Proteins
MTX	: Méthotrexate
NFS	: Numération formule sanguine
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
Peedck	: Effect of the hemoregulatory peptide
PRES	: Posterior reversible encephalopathy syndrome
SCF	: Stem cell factor
TBI	: Total body irradiation
TDM	: Tomodensitométrie
TGF β	: Transforming growth factor β
TNF α	: Tumor necrosis factor
TPO	: Thrombopoïétine
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VGM	: Volume globulaire moyen
WT	: Syndrome WT, membres-sang
IVIC	: Syndrome oculo-oto-radial

*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Incidence annuelle des AM dans différents pays

Figure n°2 : Organisation hiérarchique de l'hématopoïèse

Figure n°3: Représentation schématique de la structure de la niche hématopoïétique

Figure n°4 : Schéma récapitulatif de l'hypothèse d'une immuno-destruction de l'hématopoïèse

Figure n°5 : Biopsie ostéomédullaire de moelle normale (A) et de moelle d'aplasie médullaire (B)

Figure n°6 : Classification de la richesse médullaire établie par Duhamel

Figure n°7 : Protéines FANC

Figure n°8 : Photographies d'enfants atteints de maladie de Fanconi

Figure n°9 : Caryotype dans l'AF

Figure n°10 : Gènes impliqués dans la régulation des télomères

Figure n°11: Caractéristiques de la triade diagnostique dans la DC.

Figure n°12 : Mécanisme d'action de la ciclosporine

Figures n°13 : Différents types de greffons

Figure n°14 : Prélèvement d'un greffon médullaire

Figure n°15 : Technique de cytophérèse

Figure n°16 : Maladie du greffon contre l'hôte cutanée grade 1 (A), grade 4 (B)

Figure n°17 : Survie après transplantation de moelle osseuse à partir d'un donneur HLA identique et en fonction de l'âge au moment de la transplantation

Figure n°18 : Algorithme de prise en charge de l'aplasie médullaire idiopathique en 2015

Figure n°19 : Dysmorphie faciale et bifidité du pouce

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Grades de sévérité des syndromes infectieux et hémorragiques d'une AM

Tableau II : Agents physiques ou chimiques considérés comme myélotoxiques

Tableau III : Manifestations extrahématologiques de l'anémie

Tableau IV : Atteintes cliniques de la dyskératose congénitale

Tableau V : Autres AM constitutionnelles

Tableau VI : Stade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aigüe par organe (Glucksberg)

Tableau VII : Grade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aigüe (Glucksberg)

Tableau VIII : Examens recommandés au cours du suivi du patient allogreffé en fonction du délai depuis la greffe en l'absence de complications particulières

Tableau IX : Calendrier des vaccinations recommandées chez le patient allogreffé (recommandations de la Haute Autorité de santé)

Tableau X : Caractéristiques des patients

Tableau XI : Signes cliniques, hémogramme, myélogramme, BOM au diagnostic

Tableau XII : Anomalie cytogénétique au diagnostic et recherche d'HPN

Tableau XIII : Hépatite associée à l'aplasie médullaire

Tableau XIV : Examens à la recherche d'une maladie de Fanconi

Tableau XV : Sérologies au diagnostic

Tableau XVI : Traitements reçus

Tableau XVII : Traitement par allogreffe

Tableau XVIII : Réponse au traitement par allogreffe

Tableau XIX : Résultats de l'hémogramme

Tableau XX : Complications post greffe

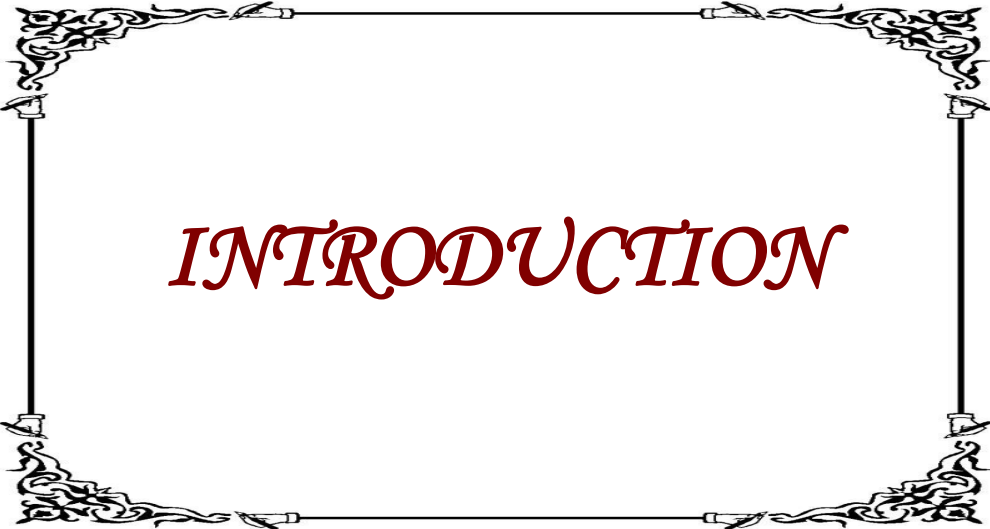


SOMMAIRE

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION	2
II-EPIDEMIOLOGIE	5
III-PHYSIOPATHOLOGIE	9
1-Hématopoïèse normale	9
2-Physiopathologie des aplasies médullaires	15
IV-DIAGNOSTIC CLINIQUE	25
V-DIAGNOSTIC PARACLINIQUE	27
VI-DIAGNOSTIC DE GRAVITE	33
VII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	36
VIII-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE	39
A- Aplasies médullaires idiopathiques	39
B- Aplasies médullaires acquises	39
C- Aplasies médullaires congénitales (constitutionnelles)	43
IX-MOYENS THERAPEUTIQUES	68
1-Traitement symptomatique	68
2-Traitement étiopathogénique	70
X-FACTEURS PRONOSTIQUES	109
XI-EVOLUTION ET SURVIE EN FONCTION DU TRAITEMENT	
RECU	111

XII-STRATEGIES THERAPEUTIQUES	115
XIII. PRESENTATIONS DE NOS 3 OBSERVATIONS	118
1-Matériels et méthodes	118
2-Analyse des résultats	136
XIV-CONCLUSION	148
XV –RESUMES	150
XVII-BIBLIOGRAPHIE	154



INTRODUCTION

I-INTRODUCTION :

L'aplasie médullaire (AM) ou aplastic anemia pour les anglo-saxons est une pathologie hématologique rare et sévère de l'enfant et de l'adulte.

Elle est définie comme l'appauvrissement du tissu myéloïde attribué à une raréfaction des cellules souches et/ou une diminution de leur capacité de renouvellement ou de prolifération et de différenciation en précurseurs de chaque lignée hématopoïétique.

Elle est caractérisée par l'association d'une pancytopénie périphérique et d'une moelle hypocellulaire remplacée par du tissu graisseux, en l'absence de maladie maligne sous-jacente [1, 2].

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.

Les progrès réalisés ces deux dernières décennies dans divers domaines diagnostiques (immunologiques, cytogénétiques) et thérapeutiques (réanimation hématologique, immunosuppression, greffe de moelle osseuse) ont permis de mieux comprendre son mécanisme et d'améliorer ainsi les choix et les résultats thérapeutiques.

Le traitement de première ligne des aplasies médullaires idiopathiques sévères est l'allogreffe en présence d'un donneur HLA identique. Si non c'est l'association sérum antilymphocytaire et ciclosporine. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement des formes constitutionnelles.

Notre travail qui est une étude rétrospective a pour objectifs de:

- Mettre le point sur l'intérêt de la greffe de moelle osseuse comme **seul** traitement curatif de l'aplasie médullaire [3].
- Déterminer les aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques de 3 patients suivis au service de pédiatrie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, présentant une aplasie médullaire sévère ayant bénéficiés d'un traitement par greffe de moelle osseuse à l'étranger.
- Mettre l'accent sur les difficultés d'accès aux nouvelles thérapeutiques (greffe de moelle osseuse) sensées améliorer la prise en charge de cette pathologie grave dans notre pays.



II-EPIDEMIOLOGIE :

L'AM est une maladie rare dont l'incidence est de moins de dix cas par million et par an. La maladie est plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique. L'incidence est de l'ordre de deux cas par million par an actuellement en Europe. Elle atteint six cas par million en Thaïlande et 7,4 par million en Chine. L'incidence de l'AM décrit une courbe bimodale avec un premier pic chez les sujets jeunes et un autre au-delà de 50 ans [4, 5].

Un excès de cas masculins a été observé en France, dans la tranche 15 à 29 ans, correspondant à des cas sévères [2].

Les pics d'incidence décrits chez les jeunes gens ou adolescents aux États-Unis semblent peu reproductibles d'un lieu et d'une année à l'autre, ce qui suggère des facteurs épidémiques [6].

En revanche, le pic d'incidence est constant chez les moins de 25 ans en Asie [7] et atteint quatre fois le taux observé en Europe dans la même tranche d'âge. La proportion de cas sévères est généralement plus élevée chez les sujets jeunes. Dans les deux sexes, quel que soit le continent, le taux d'incidence augmente au delà de 50 ans [8].

L'AM s'observe plus souvent dans les classes socioéconomiques défavorisées [2]. Dans l'enquête cas- témoins menée à Bangkok et dans deux régions rurales de Thaïlande, le risque de survenue d'AM est corrélé à un nombre faible d'années d'études et inversement corrélé avec les revenus mensuels [9].

Aucun excès d'AM n'a été observé en France dans les zones rurales. En revanche, le nombre de cas détectés dans les petites villes (moins de 2 000 habitants) a significativement augmenté.

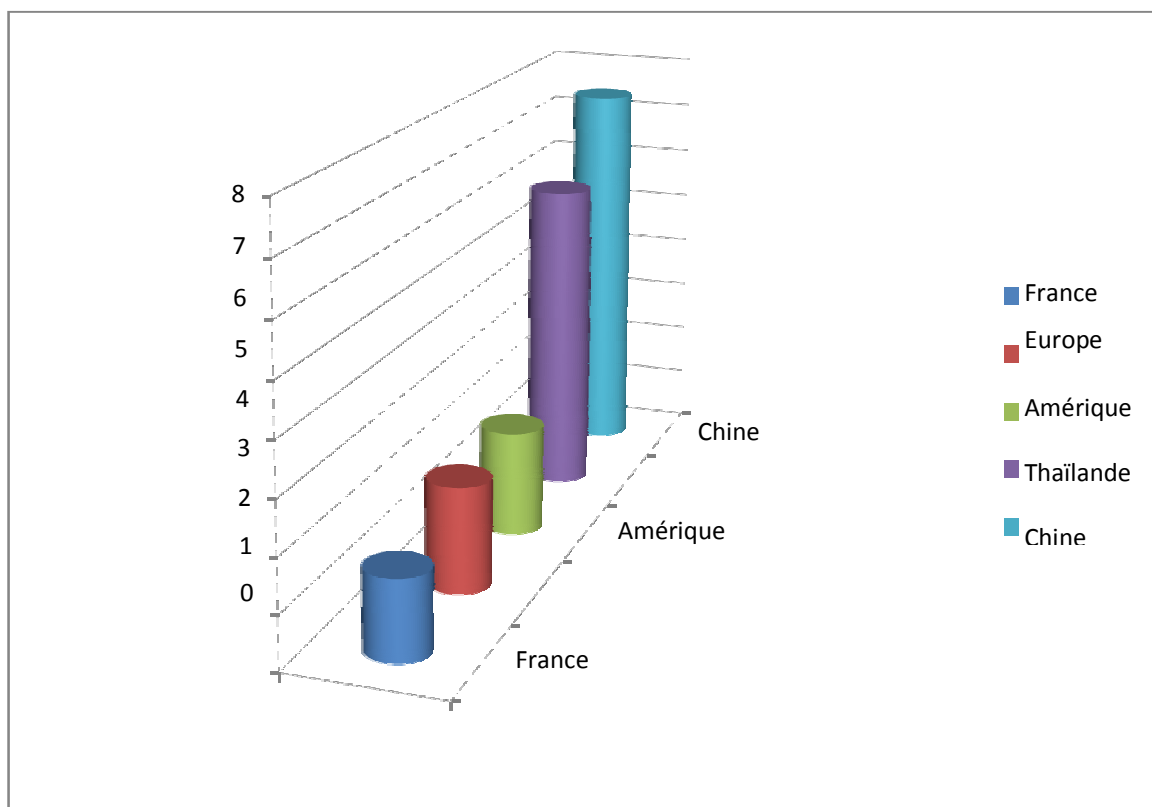


Figure n°1 : Incidence annuelle des AM dans différents pays [10]

En Afrique subsaharienne, quelques études réalisées dans les pays anglo-saxons [11, 12] ne rapportent pas la fréquence de cette maladie. Au Congo, sur près de 46.430 malades hospitalisés pour toute pathologie confondue, ils ont eu 27 patients atteints d'aplasie médullaire dans sa forme sévère sur une période de 36 mois d'étude. Cette fréquence paraît très importante si l'on tient compte du fait que n'ont été recensés ici que des cas colligés dans un seul service hospitalier. L'incidence en fonction de l'âge

montre dans cette série deux pics de fréquence, l'un entre 20-30 ans et l'autre au dessus de 40 ans. AKENOVA [12], au Nigeria rapporte également une fréquence élevée de la maladie entre 20 et 30 ans. NAJEAN [13] décrit deux pics, l'un avant 20 ans, l'autre au delà de 50 ans. La série du Congo retrouve une fréquence élevée de la maladie dans la couche féminine de la population bien que celle-ci soit très peu significative. Ces résultats concordent avec ceux de NAJEAN qui trouve la maladie distribuée autant chez l'homme que chez la femme alors qu'AKENOVA trouve dans sa série une nette prédominance masculine.

Dans notre pays, la fréquence de l'aplasie médullaire est mal appréciée, en effet, 200 cas ont été colligés au service d'Hématologie de Casablanca sur une période de 8 ans avec un sexe ratio H/F de 1, 4. Les principaux taux d'incidences issus d'études prospectives sont les suivants [14]. Casablanca (89cas), Marrakhech(31cas), Eljadida(16cas), Beni mellal(11cas), Rabat(9cas), Fes (11 cas), Essaouira(7cas), Agadir(6cas), Tanger(4cas), Meknes(4cas), Chaouen(3cas), Ouarzazate(3 cas), Laayoune(3cas), Zagora(2cas), Safi(2cas), Oujda(1cas), Tafraout(1cas) .

Aplasia et hépatite

Il existe une association particulière entre aplasia médullaire et hépatite, appelée syndrome hépatite-aplasie. Sa fréquence au sein des aplasies médullaires acquises est variable : 5 % en France [15], 10 à 13 % aux Etats Unis. Le plus souvent les sérologies sont négatives pour les hépatites A à G [16, 17]. Ce syndrome est fréquent après transplantation hépatique pour hépatite aigue séronégative. 30 % de ces patients développent une aplasia médullaire [18]. Le syndrome hépatite-aplasie pourrait être du à un virus ou une toxine ou à une atteinte auto-immune de la moelle osseuse et du foie [19].



PHYSIOPATHOLOGIE

III-PHYSIOPATHOLOGIE :

1-Hématopoïèse normale [20-22]:

L'hématopoïèse se définit comme un ensemble de mécanismes aboutissant à la production continue et régulée des cellules sanguines. Elle assure l'équilibre du tissu hématopoïétique ou homéostasie. Cette production est le fait d'un pool de cellules particulières, les cellules souches, qui sont capables d'auto-renouvellement et de prolifération avec différenciation en l'une ou l'autre des cellules sanguines spécialisées : globules rouges, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, plaquettes, monocyte/macrophages et lymphocytes (T et B).

➤ Les différents compartiments des cellules souches hématopoïétiques :

L'hématopoïèse adulte a lieu au niveau de la moelle osseuse. Il s'agit d'un phénomène complexe présentant une hiérarchie cellulaire telle qu'elle est mise en évidence dans la figure n°2. Elle peut être schématisée en trois compartiments fonctionnels :

Un compartiment, des cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

Minoritaires en nombre, les cellules souches maintiennent une hématopoïèse stable et équilibrée. Elles ne sont pas identifiables morphologiquement, mais la découverte progressive d'antigènes membranaires caractéristiques ou "Cluster de différenciation =CD" reconnu par les anticorps monoclonaux, a permis leur caractérisation et leur isolement. Chez l'homme, le plus important de ces marqueurs est le cluster de différenciation 34 = CD34.

Les cellules souches sont définies par trois propriétés fonctionnelles :

- L'auto-renouvellement, qui est la capacité d'une cellule à se diviser pour donner naissance à des cellules filles qui lui sont identiques
- La totipotence, désignant la capacité à donner naissance aux différentes lignées hématopoïétiques
- La différenciation cellulaire conduisant à la production de cellules matures et fonctionnelles à partir de ces cellules souches mais ayant perdus les deux caractères précédents.

Les CSH représentent un très faible pourcentage des cellules médullaires. Dans les conditions physiologiques, 90% de ces cellules sont quiescentes. Leur mise en cycle dépend de l'action de certains facteurs de croissance glycoprotéiques solubles, les "cytokines", mais aussi de leurs interactions avec certaines cellules du microenvironnement médullaire.

Un compartiment des progéniteurs :

Issus des cellules souches qui s'engagent en différenciation, les progéniteurs ne sont pas non plus identifiables morphologiquement. Ils prolifèrent sans s'autorenouveler et se différencient in vitro en présence de facteurs de croissance hématopoïétiques. Ils sont habituellement orientés vers une ou au maximum deux lignées cellulaires. Parmi les éléments du compartiment des progéniteurs, on distingue :

- Les progéniteurs précoces pluripotents formant des colonies de cellules de toutes les lignées myéloïdes :

- Les CFU-GEMM (Colony-forming unitgranulo-erythro-mono-megacaryocyte)

- Les BFU-E et CFU-E pour la lignée érythrocytaire
- Les CFU-MK pour la lignée mégacaryocytaire
- Les CFU-GM et CFU-G, CFU-M pour la lignée granulo-monocytaire
- Les CFU-L pour la lignée lymphoïde

Un compartiment de maturation:

Alimenté par les progéniteurs les plus tardifs, il est constitué de cellules morphologiquement identifiables sur le myélogramme. Elles sont en cours de maturation avant leur passage dans la circulation sanguine.

➤ **La régulation de l'hématopoïèse :**

Les polynucléaires, plaquettes et globules rouges ont une durée de vie limitée. Ces cellules meurent d'épuisement métabolique ou d'agression et sont donc remplacées en permanence. La régulation médullaire de la différenciation et de la maturation hématopoïétique dépend essentiellement des facteurs de croissance et de l'existence d'un microenvironnement médullaire.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) :

L'activité de la moelle osseuse est conditionnée par la balance entre signaux positifs et signaux négatifs. La régulation positive est assurée par les facteurs de croissance hématopoïétiques (cytokines de l'hématopoïèse). Ce sont des molécules protéiques ou glycoprotéiques solubles, intervenant comme "médiateurs" physiologiques dans la communication intercellulaire. Ils sont indispensables à la survie, à la prolifération et à la différenciation in vitro des progéniteurs, concourant ainsi à l'homéostasie du tissu hématopoïétique in vivo.

Le spectre de cette activité biologique, nécessitant la liaison à un récepteur cellulaire spécifique, est plus ou moins restreint. Ainsi, on distingue de façon très schématique : des cytokines à spectre d'activité large, telle que l'Interleukine-3 (IL-3) et le Stem Cell Factor (SCF) ; des facteurs spécifiques d'une ou de quelques lignées tels que le GM-CSF, actif sur les précurseurs granulocytaires et monocytaires ; le G-CSF, actif sur les précurseurs granulocytaires ; le M-CSF, actif sur les précurseurs monocytaires ; l'érythropoïétine, active sur les précurseurs de la lignée érythroblastique; l'IL5, agissant sur les précurseurs granulocytaires éosinophiles et la thrombopoïétine qui permet la maturation des précurseurs mégacaryocytaires. A côté de ces FCH spécifiques, d'autres cytokines ont une activité positive sur l'hématopoïèse comme l'IL-1, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-11, l'IL-13 et le LIF (Leukemia Inhibitory Factor).

La régulation négative quant à elle est assurée par des "facteurs inhibiteurs". Ils sont multiples et de structure variable. La plupart de ces molécules sont des cytokines, au même titre que les facteurs de croissance hématopoïétiques et ont des effets complexes encore mal connus. Certaines, comme le TGF β , le MIP 1 α ou le TNF α sont des glycoprotéines. D'autres, comme l'AcSDKP ou le pEEDCK, sont de petits peptides. Ils agissent pour la plupart sur les cellules CD34+ en bloquant leur prolifération par inhibition de la transition de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire.

Le microenvironnement médullaire :

La dénomination "microenvironnement médullaire" désigne l'ensemble formé par la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, laminine, protéoglycanes ...), par les cellules non hématopoïétiques de la moelle osseuse

dites cellules stromales (fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, adipocytes) et par les substances qu'elles produisent (cytokines, molécules d'adhésion). Dans des systèmes de culture liquide à long terme, une hématopoïèse productrice de progéniteurs tardifs et d'éléments plus matures peut être maintenue pendant une longue durée, à condition que les cellules hématopoïétiques (souches et progéniteurs précoces) soient en contact direct avec des cellules médullaires adhérentes non hématopoïétiques et avec la matrice qu'elles produisent. On assimile volontiers le rôle du microenvironnement médullaire à celui d'une "niche écologique" indispensable au maintien des cellules souches totipotentes, en régulant les équilibres complexes entre survie et apoptose, quiescence et prolifération, autorenouvellement et détermination (figure n°2 et figure n°3).

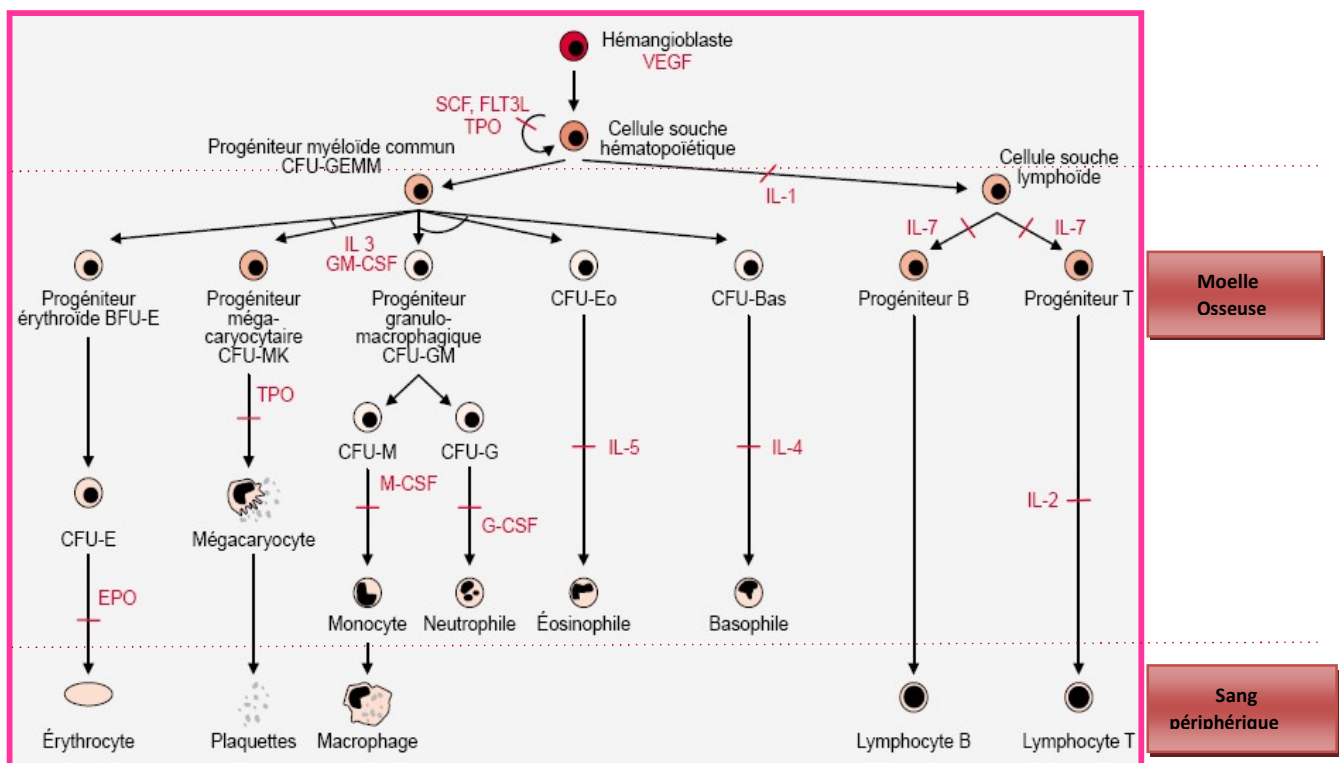


Figure n°2 : Organisation hiérarchique de l'hématopoïèse [23]

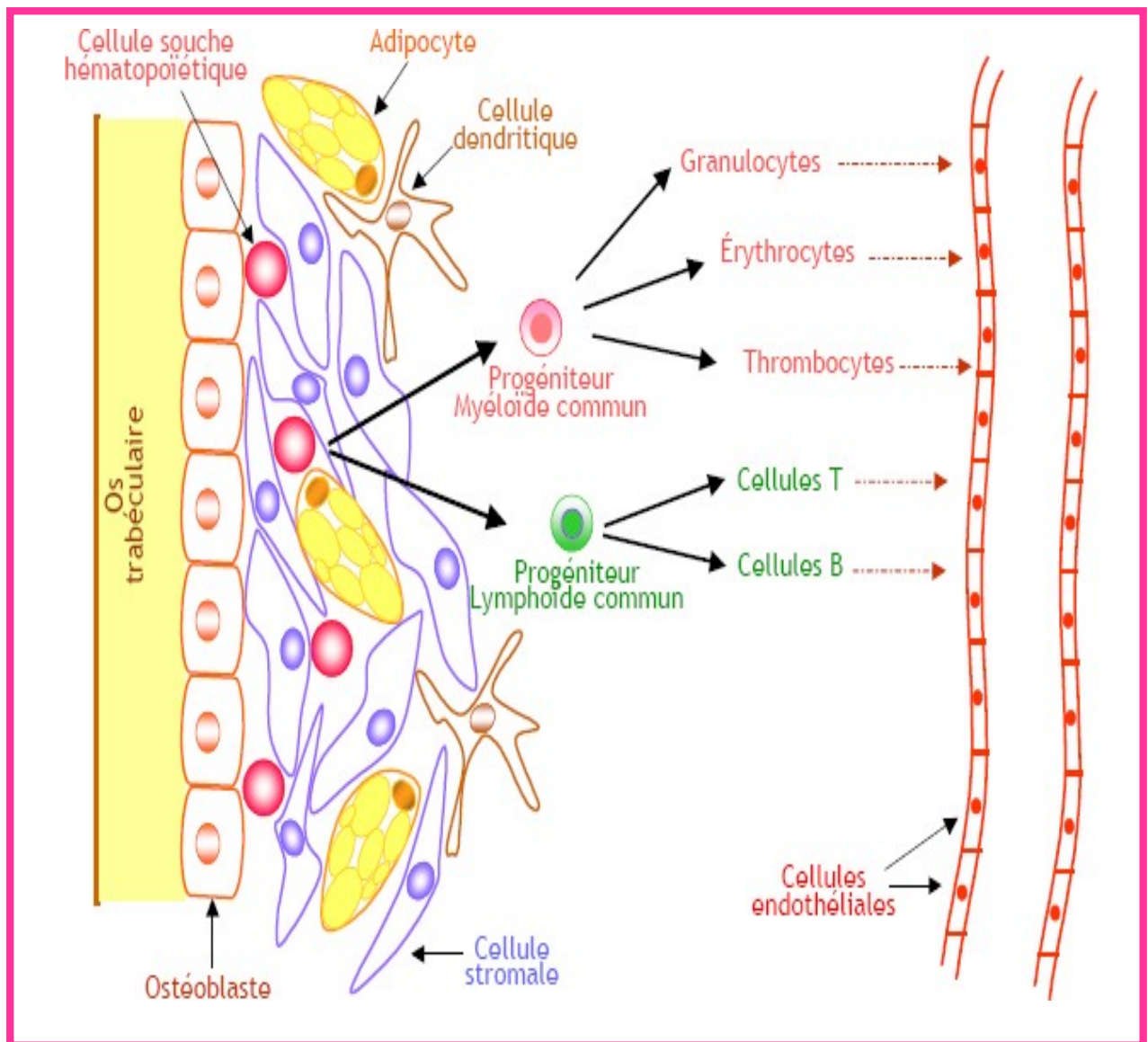


Figure n°3: Représentation schématique de la structure de la niche hématopoïétique [24]

2-Physiopathologie des aplasies médullaires :

Classiquement, trois mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans la genèse de l'insuffisance médullaire : Le déficit intrinsèque de la cellule souche hématopoïétique, le déficit du microenvironnement médullaire et le déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire [25- 27].

2-1 Aplasie médullaire : Maladie de la cellule souche hématopoïétique

Les premières études qui ont tenté de répondre à cette question ont utilisé les techniques de culture à court terme des progéniteurs mono ou bipotents (*Burst-forming-unit erythroid "BFU" par exemple*) [27, 28]. L'étude de ces cellules, déjà engagées sur les voies de la différenciation, a démontré une diminution de leur capacité à former des colonies in vitro par rapport aux cellules médullaires des sujets témoins. Ensuite, l'atteinte du pool des cellules souches des patients aplasiques a été mise en évidence grâce au développement de techniques permettant d'explorer la fonction des progéniteurs multipotents dans la moelle totale (sans séparation cellulaire) [29, 30]. Il s'agit de la technique des cellules initiatrices des cultures à long terme par dilution limite (LTC-IC) [31]. Il existe chez les patients aplasiques une bonne corrélation entre le nombre de LTC- IC mesuré et le taux de cellules médullaires CD34+. La population identifiée par l'antigène CD34+, formée par les progéniteurs multipotents et les cellules souches, a fait l'objet d'études récentes dans les aplasies [32- 37]. Elles montrent toutes une diminution du nombre des cellules souches CD34+.

Cependant, peu d'études ont permis d'analyser les capacités fonctionnelles des cellules CD34+ dans le cadre des aplasies. Les résultats ont montré une atteinte des capacités de prolifération-différenciation de ces cellules [38, 39].

Au total, l'ensemble des travaux réalisés convergent vers un certain nombre de points fondamentaux :

- ✓ Les progéniteurs primitifs, déterminés par le phénotype ou par le LTC-IC, sont diminués dans les aplasies médullaires. Il existe donc un déficit quantitatif du "pool" des cellules souches
- ✓ En revanche, l'existence d'un déficit qualitatif de la cellule souche est beaucoup moins documentée. Cependant, Macie-Jewski a démontré que la capacité clonogénique des cellules CD34+ médullaires était diminuée, de même que le nombre de colonies générées par LTC-IC chez des patients atteints d'aplasie. Ces anomalies persistaient chez les patients en rémission apparente de leur maladie, ce qui suggère une atteinte à la fois quantitative et qualitative des cellules médullaires CD34+ chez ces sujets [31].

2-2 Aplasie médullaire : Maladie du microenvironnement médullaire :

Des expériences de croisement, "cross-over", ont été réalisées dans les travaux de culture médullaire à long terme cités plus haut. Elles consistaient en une comparaison de la pousse de cellules médullaires de patients aplasiques sur un stroma normal à la pousse de cellules de sujets sains sur des stromas issus de patients atteints d'aplasies médullaires. Les résultats obtenus avaient permis de suggérer fortement que l'aplasie médullaire serait dans la majorité des cas étudiés une maladie de la "cellule souche" et non du microenvironnement médullaire [29, 30, 40]. De plus, le stroma des patients aplasiques était capable de soutenir la fonction des cellules CD34+ isolées à partir de la moelle osseuse de sujets sains [38].

Toutefois, une minorité de patients aplasiques semble avoir un déficit du "microenvironnement" médullaire. En effet, il n'a pas été possible d'établir un stroma dans des systèmes de culture à long terme [41, 42].

Deux études récentes ont démontré ces résultats :

- ❖ La première, du groupe de Bâle, a démontré l'existence d'un déficit de croissance du stroma dans un système de culture à court terme chez des patients étudiés après traitement par sérum antilymphocytaire. Ce déficit était également corrélé au risque de rechute de l'AM [41].
- ❖ La seconde, du groupe de Seattle, a montré que 6 patients d'une série de 89 (soit 7 %) ne pouvaient établir un stroma dans un système de culture à long terme [42].

Ainsi, une atteinte du stroma semble exister chez un certain nombre de patients atteints d'aplasie médullaire acquise.

2-3 Aplasie médullaire : Maladie dysimmunitaire : (Figure n°4)

Depuis les premières descriptions par le professeur Mathé d'une amélioration de l'insuffisance médullaire au cours des aplasies après traitement immunosuppresseur [43], l'hypothèse d'une étiologie "auto-immune" a été défendue par un certain nombre d'auteurs. Ceux-ci ont étayé cette hypothèse par des travaux expérimentaux. En effet, dans les premières expériences de culture médullaire, les cellules lymphocytaires (prélevées à partir de moelle osseuse de sujets aplasiques) étaient capables de conduire à une inhibition de l'hématopoïèse in vitro. De même, il a été mis en évidence une restauration de la formation de colonies cellulaires hématopoïétiques après déplétion de ces lymphocytes. Par la suite, ces cellules effectrices ont été identifiées par

immunophénotypage. Il s'agit de lymphocytes T cytotoxiques activés, exprimant des cytokines Th 1 [44]. In vivo, ces cellules (CD4+ et/ou CD 8+ exprimant le récepteur de l'IL 2, "le CD25"), se trouvent à un taux anormalement élevé dans le sang périphérique de patients aplasiques [28, 45, 46]. Elles produisent l'interféron γ (IFN- γ) et le tumour necrosis factor α (TNF- α), qui sont des cytokines inhibitrices de l'hématopoïèse [47, 48].

- Cette action indirecte du système immunitaire a été explorée en détail ces dernières années. Il a été démontré que :

L'IFN γ est exprimé dans les cellules mononuclées médullaires d'enfants ou d'adultes atteints d'aplasie médullaire alors qu'il ne l'est pas chez les sujets témoins sains [48, 49].

Cet IFN γ à côté du TNF α agissent sur les cellules médullaires CD34+/CD38- en induisant l'expression de l'antigène CD95-Fas [36, 37, 50].

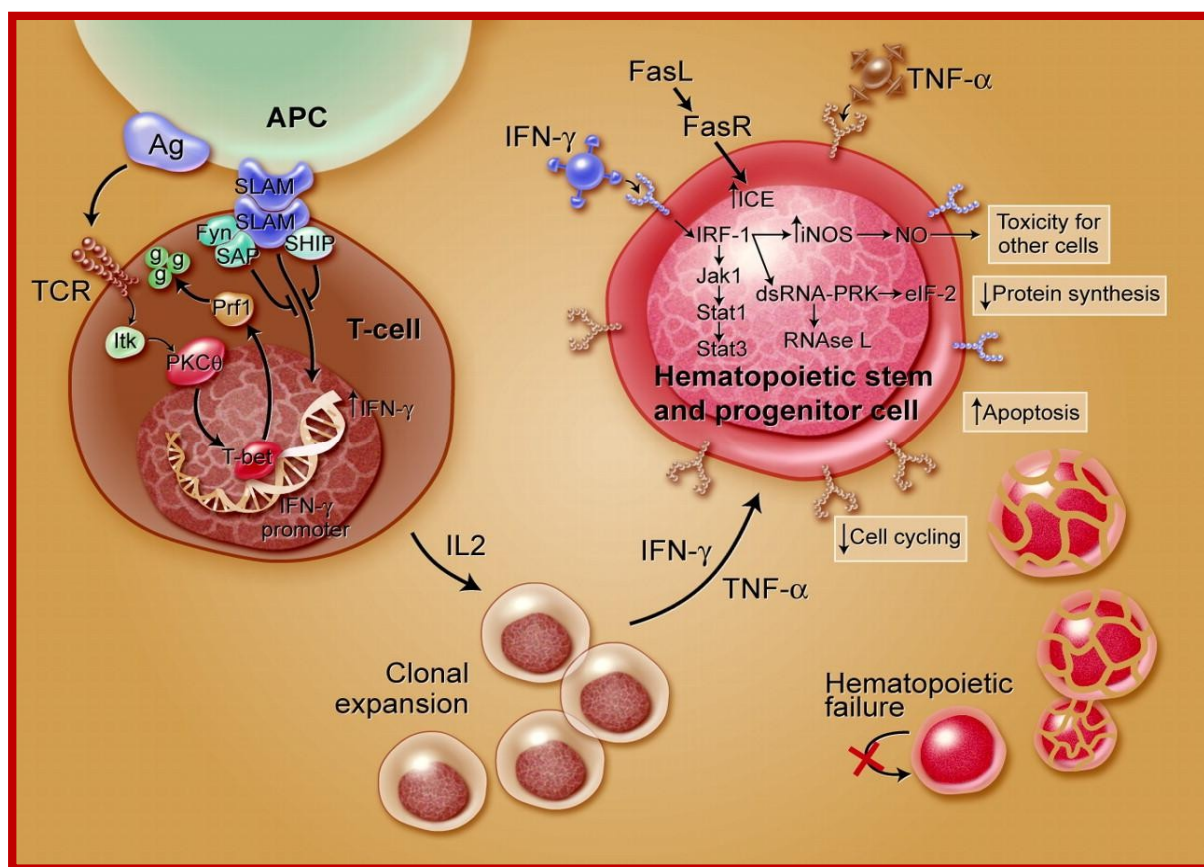
L'antigène Fas est un récepteur qui induit des signaux conduisant à l'apoptose cellulaire. Ainsi, on suggère fortement que l'augmentation de cet antigène chez les patients aplasiques est le reflet du rôle du système Fas récepteur/Fas ligand dans la genèse, par "apoptose", de l'insuffisance médullaire au cours de ces aplasies.

Les différentes étapes de ce processus sont décrites dans la figure n°4. Cette action est médiée par l'Interféron Regulator Factor 1 (IRF1) [51] et l'Oxyde Nitrique (NO) [52].

L'IFN γ et le TNF α suppriment à la fois la genèse des progéniteurs précoces et des LTC-IC dans les systèmes de culture [37].

Il apparaît ainsi que l'AM partage une origine auto-immune avec d'autres maladies comme la sclérose en plaques, la colite ulcéreuse, l'uvéite et le diabète du type 1, où les cellules T exercent une destruction spécifique d'organe [53].

Cependant on ne sait pas encore pourquoi ces lymphocytes T sont activés dans les AM. Une surreprésentation de certains allèles de l'antigène HLA a été décrite chez des patients aplasiques. Il s'agit en effet de l'antigène HLA DR2 [54] et de l'HLA DR 15 avec ses deux allèles : DRB 1 * 1501 et DRB 1 * 1502 [55, 56]. C'est un argument important en faveur de ce processus auto immun.



Abréviations : Ag : Antigène ; l'APCs : cellules présentatrices d'Ag ; L'IFN γ : interféron γ ; TNF α : tumor necrosis factor ; IL2 : Interleukine 2 ; Fas L : Fas ligand ; Fas R : récepteur Fas ; NOS : Oxyde nitrique synthase ; NO : Oxyde nitrique. Traduction : Hematopoietic stem cell : cellule souche hématopoïétique ; Toxicity for other cells : toxicité des autres cellules ; Protein synthesis : synthèse protéique ; Apoptosis : apoptose ; Cell cycling : cycle cellulaire ; Clonal expansion : expansion clonale ; Hematopoietic failure: insuffisance médullaire

Traduction : Hematopoietic stem cell : cellule souche hématopoïétique ; Toxicity for other cells : toxicité des autres cellules ; Protein synthesis : synthèse protéique ; Apoptosis : apoptose ; Cell cycling : cycle cellulaire ; Clonal expansion : expansion clonale ; Hematopoietic failure: insuffisance médullaire

Explication : Dans la majorité des cas, la destruction des CSH semble d'origine immune sans que l'on ne sache pourquoi les cellules T sont activées. Des auto-antigènes (encore mal connus) entraînent une stimulation des cellules présentatrices d'Ag (APC). Celles-ci induisent une activation des cellules T cytotoxiques exprimant les cytokines Th1. Ceci aboutit à une synthèse accrue de l'IFN γ , du TNF α , et de l'IL-2. Cette dernière induit une expansion clonale de cellules T, ce qui entraîne en retour une augmentation de production des cytokines inhibitrices (IFN, et TNF). Ces 2 cytokines augmentent l'expression de l'antigène Fas sur les cellules médullaires CD34+. Elles conduisent ainsi à l'induction d'une apoptose des progéniteurs précoces et des cellules souches hématopoïétiques.

Figure n°4 : Schéma récapitulatif de l'hypothèse d'une immuno-destruction de l'hématopoïèse [57]

2-3-a Cas particulier : Aplasie médullaire et hémoglobinurie paroxystique nocturne :

Les interrelations entre l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et l'aplasie médullaire sont connues depuis de nombreuses années. En effet, environ 30 à 40% des patients atteints d'aplasie médullaire traités par immunosuppression développent une HPN, le plus souvent purement biologique. Par ailleurs, environ 30% des patients ayant une HPN présentent initialement une pancytopénie [58].

La cytométrie en flux a permis de détecter précocement l'anomalie biologique caractéristique de l'HPN. Il s'agit de l'absence d'expression membranaire des protéines liées par une ancre glucosylphosphatidyl - inositol (GPI) [59]. De plus, le gène PIG-A, responsable de la maladie, a été cloné et les anomalies moléculaires chez les patients atteints d'HPN ont été décrites [59, 60]. Il s'agit en effet de différentes mutations somatiques, largement distribuées le long de ce gène [61]. Dès lors, il semblait logique de rechercher au cours des aplasies médullaires un syndrome de déficit des molécules GPI et des altérations du gène PIG-A. Le mécanisme de l'expansion clonale des cellules GPI déficitaires serait lié à un avantage sélectif de survie des cellules mutantes, échappant à l'attaque immunologique des cellules T autoréactives cytotoxiques, responsables d'une insuffisance médullaire [61]. De plus, il existe aussi bien chez les patients atteints d'HPN classique que chez ceux présentant un syndrome aplasie/HPN une surreprésentation de l'Ag HLA-DR2 (lié à d'autres maladies auto-immunes) atteignant un taux de 56% [62].

Ceci est en faveur de l'hypothèse d'une dysrégulation du système immunologique au cours de ces syndromes. Tirant profit des résultats rapportés sur les trois mécanismes, certains auteurs décrivent les éléments d'un concept global de la physiopathogénie des aplasies médullaires.

2-3-b Aplasie médullaire et myélodysplasie :

Il s'agit d'une anomalie clonale touchant la cellule souche hématopoïétique.

Il existe un défaut de maturation des cellules hématopoïétiques expliquant le tableau de cytopénie à moelle riche.

On retrouve souvent des anomalies cytogénétiques complexes associées.

Une myélodysplasie peut apparaître plusieurs mois à années après traitement par immunosuppresseur pour aplasie médullaire chez 5 à 15% des survivants à long terme [63].

Le lien entre aplasie médullaire et myélodysplasie n'est pas clair.

Certains pensent que les deux pathologies sont en fait une seule et même maladie à des stades différents.

L'aplasie médullaire serait une pathologie clonale avec une hématopoïèse quantitativement et parfois qualitativement anormale.

Un clone cellulaire muté se développerait et évoluerait vers la myélodysplasie puis la leucémie puis la leucémie aiguë [63].

2-4 Concept global de la physiopathologie des aplasies médullaires [28, 46, 64]:

A l'exception éventuelle de l'aplasie médullaire induite par des toxiques agissant directement sur la cellule souche hématopoïétique tels que les

irradiations ionisantes, le benzène, ...il est improbable que l'on puisse démontrer qu'un seul des mécanismes envisagés puisse être tenu comme seul responsable de l'insuffisance médullaire au cours des aplasies. Cependant, le sentiment d'un grand nombre est que, sous le vocable d'aplasie médullaire, est réuni un ensemble de pathologies aux mécanismes physiopathologiques intriqués. Catherine Nissen a émis l'hypothèse d'une reconnaissance par le système immunitaire d'une altération intrinsèque des cellules souches conduisant à l'apparition d'une insuffisance médullaire. Le traitement immunosuppresseur permet, lorsqu'il est efficace, une amélioration de la formule sanguine et du 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 initiale, "l'initiation", qui conduira chez certains patients au développement d'un syndrome myélodysplasique. Au contraire, le système immunitaire est le *primum movens* dans d'autres cas comme le suggère Neal Young. Cet auteur émet l'hypothèse que le système immunitaire reconnaît un épitope d'origine médicamenteuse ou virale présent sur les cellules souches. Celles-ci deviennent la cible du système immunitaire, ce qui conduit à une déplétion de leur pool. Là encore, et après traitement immunosuppresseur, l'hématopoïèse résiduelle est fortement altérée et sujette à des transformations.



IV-DIAGNOSTIC CLINIQUE [2, 45, 65]:

- Signes d'insuffisance médullaire

La présentation clinique dépend en effet de la gravité des cytopénies et de la rapidité d'installation des troubles. Elle s'exprime par un syndrome d'insuffisance médullaire globale ou dissociée comportant :

○ Syndrome anémique :

Fait d'asthénie, de dyspnée d'effort, de vertige, de pâleur, parfois de tachycardie et de souffle systolique.

○ Syndrome infectieux :

La fièvre n'est jamais spécifique. Elle doit faire rechercher un foyer infectieux sous-jacent (sphère ORL, pulmonaire.....).

○ Syndrome hémorragique :

Purpura pétéchial ou cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies, hématurie, et méno-métrorragies. Lors des thrombopénies majeures, les hémorragies gravissimes sont à craindre : hémorragie rétinienne mettant en jeu le pronostic fonctionnel oculaire et hémorragie cérébro-méningée engageant le pronostic vital. Un examen au fond d'œil ou même une TDM cérébrale semblent alors justifiés.

Par ailleurs, il n'existe pas de syndrome tumoral hématopoïétique, notamment pas d'hépatosplénomégalie, ni d'adénopathies.

*DIAGNOSTIC
PARACLINIQUE*

V-DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :

Deux types de signes permettent d'établir le diagnostic positif d'une aplasie médullaire : Des signes de suspicion représentés par les données de l'hémogramme et du myélogramme, et des signes de confirmation reposant sur les résultats de la biopsie ostéo-médullaire.

➤ L'hémogramme [2]:

Par définition, il s'agit d'une atteinte des trois lignées sanguines. Des atteintes dissociées portant sur deux lignées ou bicytopénies peuvent toutefois représenter la forme débutante de la maladie. L'hémogramme montre habituellement une pancytopénie plus ou moins sévère. L'anémie est en général profonde, normochrome, normocytaire parfois discrètement macrocytaire (VGM jusque 105 fl.) du fait du simple ralentissement des mitoses. L'existence d'une réticulocytose basse (inférieure à $50000/\text{mm}^3$) atteste du caractère central du déficit (anémie arégénérative). On observe aussi une leuconeutropénie, avec des polynucléaires neutrophiles ou PNN de moins de $1000/\text{mm}^3$ et une thrombopénie (plaquettes $< 90000/\text{mm}^3$).

Il n'existe pas de forme anormale circulante ni d'anomalie morphologique des hématies, des leucocytes ou des plaquettes.

➤ Myélogramme [66]:

L'étude de la moelle hématopoïétique est indispensable au diagnostic pour éliminer une pancytopénie périphérique par destruction des cellules matures dans le sang ou les tissus, ou une tumeur maligne (Leucémie, métastase de cancer). Le frottis est typiquement désertique ou nettement appauvri, notamment en érythroblastes et précurseurs granulomonocytaires.

Le nombre des mégacaryocytes est diminué. 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, des cellules histiocytaires et des macrophages en excès. Toutefois, un myélogramme normal n'élimine pas le diagnostic d'AM car la seule aspiration médullaire reflète mal la richesse du tissu hématopoïétique. Elle doit donc toujours être complétée par une biopsie.

➤ **La biopsie ostéo-médullaire :**

La biopsie ostéo-médullaire est réalisée en crête iliaque postérieure par prélèvement, sous anesthésie locale, d'un cylindre ostéo-médullaire à l'aide d'un trocart emporte-pièce. Les coupes réalisées après inclusion en paraffine ou résine plastique permettent de mieux préciser la structure de la moelle [67].

La biopsie ostéo-médullaire est le seul examen qui permet la confirmation du diagnostic d'aplasie médullaire. Elle montre un appauvrissement plus ou moins homogène en précurseurs hématopoïétiques au profit des cellules graisseuses (voir figure n°5). On peut mettre en évidence des suffusions hémorragiques et un degré variable d'œdème interstitiel. L'existence de foyers d'hématopoïèse résiduelle est de pronostic favorable. Cet examen permet aussi de vérifier l'absence de cellules anormales, de signes d'inflammation spécifique et de myélofibrose (voir figure n°5) [66].

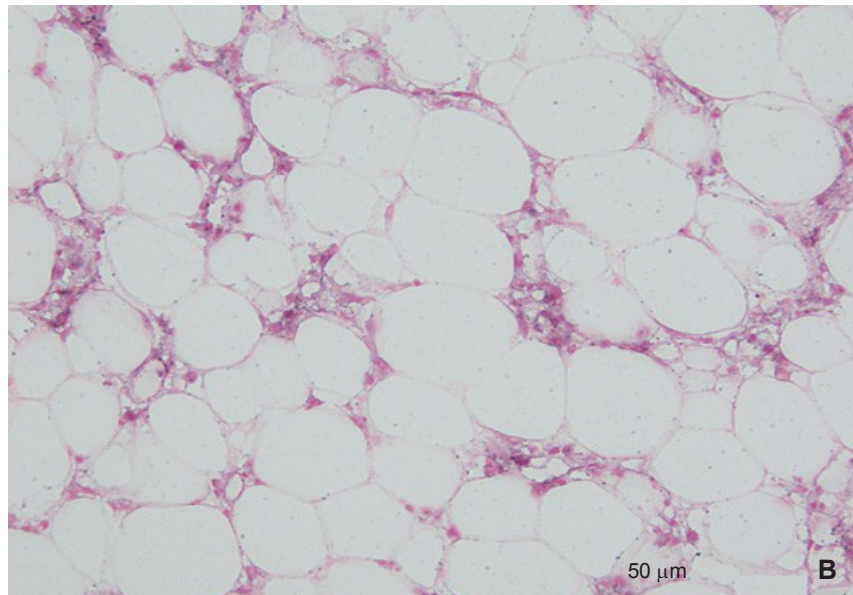
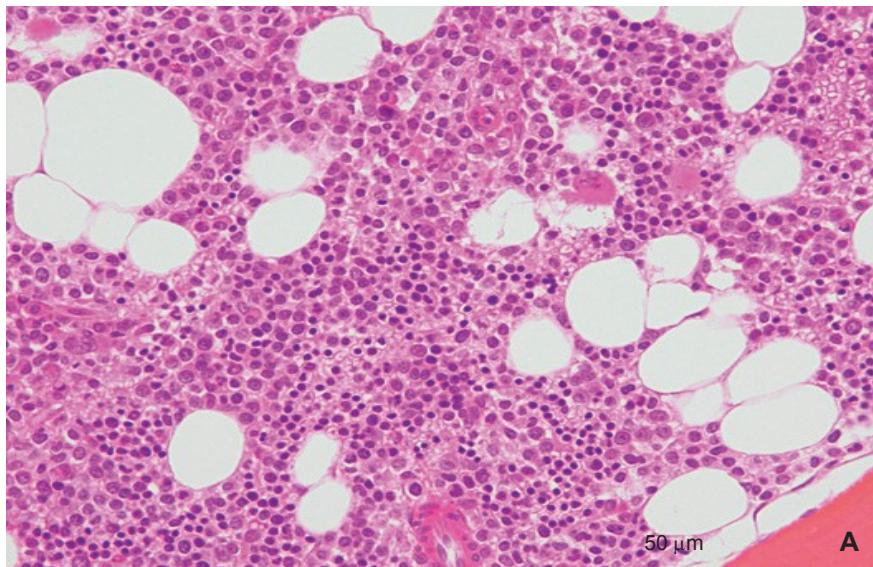


Figure n°5 : Biopsie ostéomédullaire de moelle normale(A)
et de moelle d'aplasie médullaire (B) [2]

L'étude histologique des biopsies ostéo-médullaires tient compte de la quantité inversement proportionnelle des cellules hématopoïétiques et des adipocytes. Elle permet de quantifier la richesse médullaire selon une classification en 5 stades, établie par Duhamel [68].

L'âge est également un élément important pour interpréter une richesse médullaire. A l'état normal :

- chez le nourrisson, elle est de stade 4 voire de stade 5 ;
- chez l'adulte elle varie entre le stade 2 et le stade 4 ;
- après 60 ans, elle n'est que de stade 1 à stade 3. Dans les formes de diagnostic difficile lorsque la moelle est hétérogène, c'est à dire pauvre dans un territoire et riche dans un autre, on fait appel à des techniques isotopiques.

Stade 0 : Les espaces médullaires ne contiennent que des adipocytes (moelle dite Sureau).

Stade 1 : Une à trois cellules hématopoïétiques se rencontrent entre les adipocytes.

Stade 2 : Les cellules hématopoïétiques forment des nids de 10 à 20 cellules.

Stade 3 : Les cellules hématopoïétiques sont très nombreuses et qu'il y a moins de 10 mais plus de 5 adipocytes par champ optique.

Stade 4 : Les adipocytes sont moins de 5 par champs.

Stade 5 : La plupart des champs observés sont dépourvus d'adipocytes

Figure n°6 : Classification de la richesse médullaire établie par Duhamel [68]

➤ **Examen cytogénétique :**

L'équipe de Seattle a été la première à mettre en évidence des anomalies chromosomiques structurales dans 10 % des cas environ d'AM par ailleurs typiques. Dans la littérature ont été rapportées les anomalies suivantes : délétions 7 totales ou partielles, trisomies 8, trisomies 14, délétions des chromosomes 1, 12, 20, et autres translocations [69]. Ces anomalies méritent d'être confirmées par des techniques d'hybridation in situ avec immunofluorescence en interphase. À l'heure actuelle, seule la trisomie 8, en l'absence d'anomalie cytologique au myélogramme, demeure compatible avec le diagnostic d'AM. Toutes les autres anomalies doivent a priori être reliées à une myélodysplasie à moelle pauvre (éventuellement secondaire à une aplasie) et traitées comme telles. La recherche d'un excès de cassures chromosomiques en culture avec mitomycine C devrait être systématique chez les sujets les plus jeunes, pour déceler une anomalie génétique de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN). En effet, certaines maladies de Fanconi ne sont diagnostiquées qu'à l'âge adulte [66].

*DIAGNOSTIC
DE GRAVITE*

VI-DIAGNOSTIC DE GRAVITE :

Après l'affirmation du diagnostic d'AM, il faut systématiquement évaluer la sévérité et le retentissement de la pancytopenie. Cette évaluation se fait sur des données cliniques et biologiques. Sont considérés comme éléments de gravité :

✓ Des critères cliniques :

Il s'agit des manifestations cliniques de mauvaise tolérance de l'anémie. En ce qui concerne les syndromes infectieux et hémorragique, il existe une classification permettant d'en apprécier la sévérité, basée sur celle du registre Français des Aplasies Médullaires comme est indiqué dans le tableau ci-après :

Tableau I : Grades de sévérité des syndromes infectieux et hémorragiques d'une AM (D'après la classification du registre français d'étude des aplasies médullaires) [70]

Gravité Clinique	Grades de gravité			
	0	1	2	3
Infections	Absence	Fièvre isolée	Foyers infectieux Localisés	Septicémie
Hémorragies	Absence	Purpura, hémorragies cutanéomuqueuses	Hémorragies viscérales	Hémorragies comportant un risque vital

✓ **Des critères biologiques :**

Quatre classifications permettant d'apprécier la gravité des AM ont été publiées dans la littérature [71-74].

La plus utilisée est celle établie par le Groupe International d'Etude des Aplasies Médullaires (score pronostic de Camitta), définissant une AM sévère dont la mortalité à court terme est élevée, par la présence de deux critères sanguins et d'un critère médullaire [72]:

- **Critères sanguins :** "Polynucléaires neutrophiles inférieurs ou égaux à $500/\text{mm}^3$ ", "plaquettes inférieures ou égales à $20000/\text{mm}^3$ " et "réticulocytes inférieurs ou égaux à $20000/\text{mm}^3$ "
- **Critères médullaires :** Hématopoïèse représentée par moins de 25% de cellules myéloïdes ou de 25 à 50% de cellules myéloïdes dans une moelle de cellularité diminuée au dessous de 30%

Il y'a aussi lieu de souligner que l'indice de Camitta a une sensibilité voisine de 90 % lorsqu'il est testé sur la cohorte du registre français, mais sa spécificité est inférieure à 50 %. Cela implique que certains patients à critères pronostiques péjoratifs ont néanmoins une survie prolongée. Enfin, d'après le groupe européen "European Group for Blood and Marrow Transplant ou EBMT", une AM est dite **très sévère** si les critères de Camitta sont présents mais avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $200/\text{mm}^3$ [73].

L'existence des signes de gravité d'une AM doit faire instaurer des mesures symptomatiques en urgence (traitement anti-infectieux et anti-hémorragique) et mener l'enquête étiologique.

*DIAGNOSTIC
DIFFERENTIEL*

VII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic d'AM est un diagnostic d'élimination, qui ne correspond qu'à 10 % des pancytopénies ou bicytopénies rencontrées. La simple aspiration médullaire doit être interprétée avec prudence et la notion de « cellularité » médullaire critiquée.

Au plan méthodologique, on sait qu'il peut subsister, surtout au début de l'évolution et dans les formes subaiguës, des îlots d'hématopoïèse intacts au voisinage de territoires graisseux. Il faut aussi tenir compte de l'âge du patient pour apprécier la richesse médullaire à différents points de ponction. Un autre piège peut provenir d'une aspiration difficile conduisant à diluer le liquide médullaire. Dans ce cas, le frottis est artificiellement enrichi en polynucléaires et appauvri en mégacaryocytes. Pour toutes ces raisons, l'étude médullaire doit comporter systématiquement au minimum une aspiration et une biopsie de bonne qualité. Parmi les cas potentiels d'AM revus par l'International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS), certains correspondaient à d'autres diagnostics, en particulier : pancytopénies à moelle normale ou riche, MDS, leucémies myéloïdes oligoblastiques, ou bicytopénies correspondant à des neutropénies sévères compliquées secondairement d'anémie ou de thrombopénie.

MDS à moelle hypoplasique et AM constituent historiquement et par définition deux entités nosologiques différentes, mais la limite entre les deux est mouvante. Certains auteurs établissent un continuum entre les aplasies, les MDS à moelle pauvre, les MDS à moelle normale ou riche, et les leucémies. Par ailleurs, il existe des formes de passage de l'une à l'autre, au cours de l'évolution chez un même patient. Il existe des critères cytologiques

de MDS à l'examen du sang et de la moelle, mais ceux-ci n'ont pas une spécificité parfaite et un retard de maturation, notamment de la lignée érythroblastique, peut se voir dans l'AM. La présence d'anomalies cytogénétiques clonales est un argument fort en faveur d'une MDS [69].

La limite entre une pancytopénie immunologique comme on en rencontre au cours du lupus érythémateux disséminé ou des connectivites (polyarthrite rhumatoïde, polychondrite, fasciite à éosinophiles) et une AM n'est pas toujours facile à déterminer. Lorsque l'on observe dans la moelle un enrichissement relatif en cellules lymphoïdes et/ou plasmocytaires, comme cela est possible à la phase initiale d'une AM, il faut tenir compte des caractères cytologiques et du phénotype immunologique de ces cellules pour éliminer un lymphome ou un myélome. Dans tous ces cas, la présence d'un clone de lymphocytes T doit être recherchée par biologie moléculaire [66].

*DIAGNOSTIC
ETIOLOGIQUE*

VIII-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

L'aplasie médullaire peut être acquise, constitutionnelle ou idiopathique

A- Aplasies médullaires idiopathiques

Dans la majorité des cas (60 % des cas). Le diagnostic est retenu après avoir éliminé toutes les causes connues d'AM.

On exclut les AM globales survenant dans les suites immédiates d'une chimiothérapie antimitotique, qu'elles soient intentionnellement aplasiantes ou non (elles sont le plus souvent limitées dans le temps et résolutes, et leur prise en charge relève de l'affection cancéreuse concernée).

B- Aplasies médullaires acquises :

Il faut rechercher l'implication de :

a- Médicaments (thiophénicol, chloramphénicol, sulfamides, sels d'or, phénylbutazone, indométhacine, phénothiazines, amidopyrine, hydantoïnes, antithyroïdiens de synthèse, ...). Tout médicament nouveau est à priori suspect. Les médicaments sont plus souvent hypoplasiants que véritablement aplasiantes.

a-1 Anti-inflammatoires et analgésiques [75, 76]

Depuis les années 1950 et la mise en place de structures de pharmacovigilance, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont connus pour leur toxicité. Les médicaments de la famille des butazones ont été les premiers suspectés. Un risque élevé est confirmé en Europe avec le groupe des butazones, l'indométacine et le diclofénac. Un faible excès de risque en rapport avec les salicylés (environ 1,5) a été signalé. Étant donné la large utilisation des salicylés, cet excès de risque, si faible qu'il soit, pose un problème de santé publique. Les autres médicaments prescrits dans les rhu-

matismes inflammatoires chroniques (sels d'or, D-pénicillamine) sont associés à un risque significatif d'AM dans l'étude française (respectivement 11,7 et 11,3), mais il est impossible de distinguer ce qui revient aux traitements de ce qui revient à la maladie elle-même ou au terrain immunologique. Ces patients posent la question non élucidée de savoir si différentes prises médicamenteuses successives, au long cours, sont susceptibles de potentialiser leurs toxicités.

a-2 Anti-infectieux

L'IAAAS retrouve un excès de risque non significatif en rapport avec la prise de sulfamides, de triméthoprim-sulfaméthoxazole et de bêtalactamines. Ces médicaments semblent associés à des leucopénies et pancytopenies régressives, et un certain degré d'inhibition dose-dépendante de la pousse des *colony forming units-granulocytes macrophages* (CFU-GM) est décrit avec les bêtalactamines in vitro. Les antiviraux sont susceptibles d'induire ou d'aggraver une insuffisance médullaire dans des contextes particuliers (infection par le VIH, déficits immunitaires acquis, etc.). C'est le cas de l'azidothymidine ou du ganciclovir.

a-3 Antidépresseurs et neuroleptiques

La survenue d'aplasies toxiques est décrite avec les phénothiazines (chlorpromazine) et avec l'usage prolongé des barbituriques. Des aplasies aiguës ont été rapportées avec le valproate de sodium (Dépakine®), et la survenue rare d'AM profondes a été observée dans les études précliniques d'un nouvel antiépileptique : Le felbamate (Taloxa®)

a-4 Interféron

L'interféron alpha recombinant entraîne constamment une leucopénie et une thrombopénie dose-dépendantes. Toutefois quelques hypoplasies et AM plus durables ont été rapportées.

a-5 Divers

Des cas isolés d'aplasie ont été rapportés en association avec la prise de nombreux médicaments. Ces cas sont rares, en général régressifs à l'arrêt des médicaments pris, et le lien de cause à effet est plus ou moins lâche. Ces cas font l'objet d'analyses systématiques à la fois par les firmes commercialisant ces produits et par les agences nationales contrôlant les médicaments (pharmacovigilance). Des cas d'aplasie ont été signalés après traitement par des herbes médicinales dont la composition n'est pas connue, ainsi que lors de toxicomanies avec la méthylène-dioxy- méthamphétamine (ecstasy). Les vaccinations ont été étudiées dans l'enquête française et ne sont pas reliées à un excès d'AM.

b-Toxiques : Dérivés du benzène, organochlorés, insecticides, pesticides,...

En France, aucune catégorie professionnelle n'est associée à un excès de risque d'aplasie. Il apparaît que l'exposition chronique aux pesticides, en particulier les fongicides, approche la signification uniquement par comparaison à des témoins hospitalisés. En revanche, quel que soit le type de témoins, une relation significative est observée avec l'emploi des colles et des peintures. Il existe des discordances d'une étude à l'autre concernant le risque du benzène et des solvants, liées aux différences de populations étudiées et de mesures prises vis-à-vis de ce risque [76-78].

Tableau II : Agents physiques ou chimiques considérés comme myélotoxiques

<u>Drogues sûrement myélotoxiques</u> ▶ Chloramphénicol ▶ Dérivés pyrazolés ▶ Hydantoïnes et dérivés ▶ Sulfamides ▶ Antithyroïdien de synthèse ▶ Sels d'or ▶ Dérivés arsenicaux ▶ Perchlorates de potassium ▶ Quinacrine ▶ Colchicine
<u>Drogues potentiellement myélotoxiques</u> ▶ Allopurinol ▶ Streptomycine ▶ Sels de bismuth ▶ Ampicilline ▶ Certains antihistaminiques ▶ Certains anti-inflammatoires (butazone) Indométacine, diclofénac ▶ Thio cyanate ▶ Quinidine ▶ Interferon ▶ Thiamphénicol ▶ Phénothiazines ▶ Valproate de sodium
<u>Hydrocarbures aromatiques:</u> ▶ Benzène ▶ Toluène ▶ Solvants volatiles industriels ▶ Colle ▶ Teinture capillaire
<u>Insecticides:</u> ▶ Gamabenzène ▶ Chlorphénotaux ▶ Chlordane ▶ Désherbants
<u>Agents physiques:</u> ▶ Radiations ionisantes: Rayon X, isotopes

c- Agents infectieux : AM des hépatites virales (nonA, nonB, nonC), rares mais d'installation souvent brutale et gravissime. Les autres infections virales (CMV, EBV, herpes, HIV) sont plus hypoplasiantes. L'infection à parvovirus B19 provoque une érythroblastopénie aiguë transitoire (3 semaines) mais peut parfois provoquer une aplasie vraie.

* Une AM peut révéler parfois une **Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne** dans sa forme aplasique : maladie rare qui associe anémie hémolytique chronique épisodes d'hémoglobinurie surtout nocturnes, pouvant évoluer avec complications thrombotiques veineuses et artérielles sévères. La mise en évidence de l'absence de certaines protéines de la membrane des leucocytes ou des GR par CMF permet le diagnostic.

C- Aplasies médullaires congénitales (constitutionnelles) :

Les aplasies médullaires constitutionnelles sont des pathologies rares. Des progrès récents dans la connaissance des gènes impliqués ont renouvelé l'intérêt pour ces affections. Sont envisagées successivement la maladie de Fanconi, la dyskératose congénitale et les affections plus rares [79].

a-L'anémie de Fanconi

L'anémie de Fanconi (AF) est la première cause d'aplasie médullaire constitutionnelle.

a-1 Épidémiologie, mode de transmission et génétique moléculaire

La fréquence des sujets hétérozygotes a été estimée à 1/300 aux États-Unis et en Europe. La transmission est généralement autosomique récessive (AR). Tous les groupes ethniques sont concernés ; la transmission AR favorise la survenue de cas dans les isolats géographiques ou ethniques avec forte

consanguinité. Treize gènes Fanconi ont été identifiés entre 1992 et 2007 (cf. Figure n°7). Chaque gène correspond à un groupe de complémentation du même nom et lorsque l'un des gènes est muté sur les deux allèles, la voie FANC/BRCA est inactivée (Figure n°7) [80]. Les produits de ces gènes interagissent dans une voie biologique unique dite FANC/BRCA, impliquée dans le maintien de l'intégrité du génome, probablement à travers le contrôle (*checkpoint*) de la réparation des erreurs de transcription et des lésions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) en phase S [80]. Schématiquement on répartit ces protéines en trois sous-groupes :

- Les protéines constitutantes du *FA-core complex*, complexe chargé, après activation de la voie FA/BRCA2 de mono-ubiquitiner les protéines FANCD2 et FANCI
- Les protéines FANCD2 et FANCI qui, une fois mono-ubiquitinisées, vont se localiser, dans le noyau, au niveau des foyers de réparation de l'ADN
- Les protéines d'aval qui collaborent au niveau des foyers de réparation de l'ADN, avec d'autres protéines intervenant dans la réparation de l'ADN.

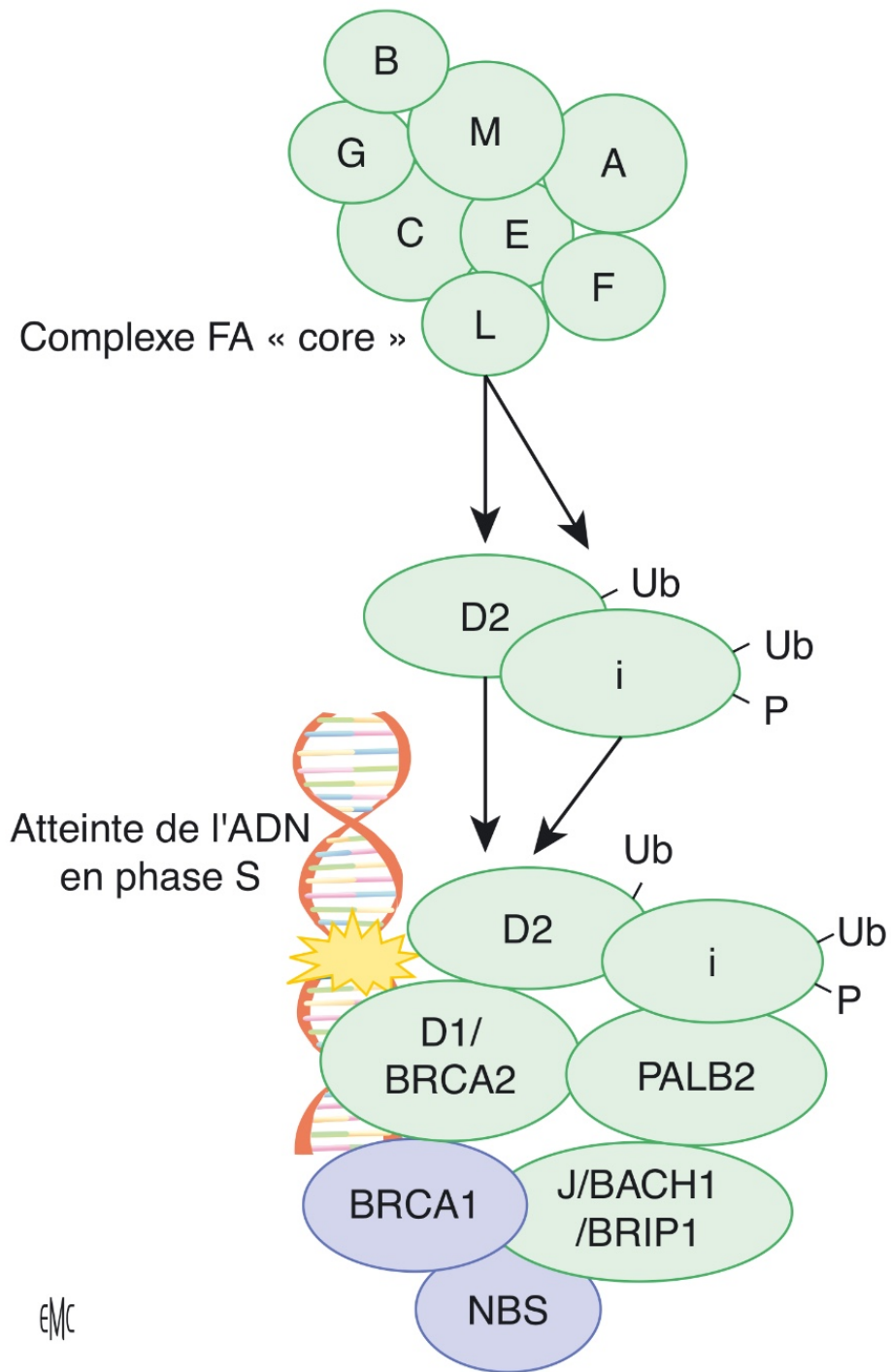


Figure n°7 : Protéines FANCD1

a-2 Expression clinique

➤ Phénotype global de l'anémie de Fanconi

L'expression clinique de l'AF reflète en partie l'hétérogénéité génétique de la maladie, en sachant qu'il existe aussi une variabilité d'ordre stochastique, comme en témoignent les différences parfois marquées du phénotype dans une même fratrie. Le tableau classique associe une petite taille, une dysmorphie faciale, des anomalies de la peau et des pouces, et une pancytopenie d'apparition secondaire s'aggravant avec l'âge. Les malformations associées sont inconstantes et très variables [81].

Le diagnostic d'AF peut être porté chez un enfant ne présentant aucune anomalie ou malformation associée. Cette situation est néanmoins rare. Si un tiers des patients ne présente aucune malformation congénitale, il existe le plus souvent un visage particulier, un retard staturopondéral et des signes cutanés qui doivent bien être identifiés en tant qu'éléments du phénotype. Dans une étude de l'International Fanconi Anemia Registry (IFAR), 64 % des enfants atteints d'AF mais sans malformation présentent au moins une de ces anomalies dites « mineures » [82].

Le pronostic est dominé par l'atteinte hématologique, avec évolution vers un tableau d'insuffisance médullaire sévère, et le risque de néoplasies (leucémies et cancers). 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 % [83].

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 au 5ème percentile. Il s'agit d'un retard de croissance harmonieux. Dans quelques cas, un authentique déficit en hormone de croissance est présent [84].
- 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 sœurs 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 [81, 82].
- 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 taches pigmentées (café au lait), de taches 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 [82].
- Anomalies de la colonne radiale: elles sont présentes chez environ la moitié des patients. Il s'agit le plus souvent d'anomalies du pouce [81, 82].

- L'AF peut s'associer à une atrésie de l'œsophage dans le cadre du syndrome VACTREL (V: Anomalies vertébrales, A: Atrésie de l'œsophage, C: Cardiopathie, TE: Fistule trachéo-œsophagienne avec atrésie de l'œsophage, R: Atteinte rénale, L: Anomalies des membres).

Plus récemment a été rapporté chez deux patients, une association avec la maladie de Moya-moya [85].

Tableau III : Manifestations extrahématologiques de l'anémie de Fanconi

Retard staturo-pondéral	Pratiquement constant
Peau	Hyperpigmentation, taches café au lait, zones localisées d'hypo pigmentation
Tête et cou	Dysmorphie faciale, microcéphalie, hydrocéphalie, cou court
Membres supérieurs	►Pouces: absents, hypoplasiques, surnuméraires, 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 surnuméraires
Appareil génital	► 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'œsophage, du duodénum, du jéjunum, imperforation anale, fistule oeso-trachéale, diverticule de Meckel, hernie ombilicale, hypoplasie de la luvette, anomalies des voies biliaires, mégacôlon, diastasis des grands droits, syndrome de Budd-Chiari, pancréas annulaire, structures du colon.
Cœur 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°8 a et b : Photographies d'enfants atteints de maladie de Fanconi [46].
Retenir la forme globalement triangulaire du visage avec un petit menton et le pseudohypertélorisme.

✓ **Atteinte hématologique:**

Elle est pratiquement constante. Dans une étude de l'IFAR (Institut de Formation d'Agents de Recherches) portant sur 388 sujets, 85 % présentent des anomalies de la numération. L'âge médian de l'apparition de ces anomalies est de 7 ans (0 à 36 ans). À 40 ans, le risque actuariel d'atteinte hématologique atteint 98 % [87].

Les anomalies de l'hémogramme associent une anémie normocytaire ou macrocytaire, non ou peu régénérative, neutropénie, et thrombopénie. Durant les premières années de vie la présentation est plus discrète : macrocytose ou cytopénie isolée. L'évolution se fait progressivement vers un tableau d'insuffisance médullaire sévère.

Le myélogramme montre une moelle pauvre, érythroblastique ou franchement hypoplasique. Un aspect dysplasique d'une ou plusieurs lignées est fréquent, mais il n'y a pas d'aspect spécifique sur le plan cytologique [79].

Le caryotype médullaire peut révéler la présence d'anomalies clonales. Ce risque augmente avec l'âge : 15 % à 10 ans, 37 % à 20 ans, 67 % à 30 ans [87]. Les anomalies cytogénétiques décrites sont variées, touchant le plus souvent les chromosomes 1, 3 ou 7. Leur présence doit faire craindre une évolution leucémique et le caractère péjoratif de ces anomalies est bien établi. Dans l'étude d'Alter et al, les anomalies cytogénétiques médullaires concernent 48 % des patients ; elles sont variables dans le temps avec possibilité de disparition d'un clone, d'apparition d'un nouveau clone ou de survenue d'une évolution clonale. L'estimation de la survie à 5 ans des patients avec anomalie cytogénétique clonale est de 40 % versus 94 % en l'absence de clone [83]. Le risque est variable selon l'anomalie constatée : Important pour les anomalies 3q et pour les monosomies 7 [88, 89]. D'une manière générale, l'identification d'un clone doit inciter à augmenter la fréquence des contrôles (myélogramme et caryotype) et faire discuter une greffe de CSH.

L'évolution vers une myélodysplasie (SMD) ou vers une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) peut survenir d'emblée ou après une phase de SMD. Le risque augmente également avec l'âge : 7 % à 10 ans, 27 % à 20 ans, 43 % à 30 ans [87]. Rarement une SMD ou une LAM constitue le tableau révélateur de l'AF.

a-3 Anémie de Fanconi : syndrome familial de cancer

La compréhension de la voie FA/BRCA2 et le fait que certains des gènes AF soient impliqués dans les cancers du sein héréditaires a fait reconnaître l'AF comme un authentique syndrome familial de cancers. Schématiquement on peut distinguer, selon l'âge, trois groupes de patients à risque.

➤ Cancers survenant chez de jeunes enfants ayant des mutations bialléliques des gènes FANCD1/BRCA2, FANCI/BRIP1 et FANCN/PALB2

Ces groupes de complémentation rares ne représentent qu'une faible fraction des patients atteints d'AF (moins de 2 %) avec un tableau clinique très particulier caractérisé par la survenue de cancers avant l'âge de 5 ans. Ces cancers sont de types variés : tumeurs cérébrales (médulloblastomes surtout), néphroblastomes ou neuroblastomes, et peuvent être associés à des hémopathies malignes : LAM, et, de façon plus remarquable, LA lymphoblastique (LAL) de la lignée T plus souvent que B. Les enfants présentent souvent deux cancers différents d'emblée ou dans un court intervalle de temps et ceux-ci peuvent survenir dès la première année de vie. Le diagnostic d'AF n'est pas toujours évoqué, du fait de la normalité de l'hémogramme. Le pronostic global de ces cancers est très mauvais, compte tenu de la pénétrance très élevée et de la mauvaise tolérance des traitements [90].

➤ Hémopathies malignes de l'adolescence

Le risque de LAM est multiplié par près de 800 chez les patients AF [91]. Elles surviennent typiquement lors de la 2^{ème} décennie. Le pronostic est mauvais mais ces LAM peuvent être mises en rémission par une chimiothérapie classique ou bénéficier d'une transplantation faite d'emblée.

➤ **Tumeurs solides survenant à l'âge adulte**

Si on prend en compte les risques compétitifs d'aplasie médullaire et de leucémie, le risque de développer une tumeur solide avant 45 ans est de 76 % chez les patients AF [91]. Les cancers les plus fréquents sont les cancers de la tête et du cou, de l'œsophage et de la vulve. Il s'agit de carcinomes épidermoïdes parfois précédés par des leucoplasies qu'il faut savoir dépister et traiter avant une évolution agressive. L'incidence cumulée à 40 ans est de 14 % [92].

Plus rarement, même si ces cas sont identifiés avec une fréquence croissante, le diagnostic est fait chez un patient adulte révertant (cf. mosaïcisme), ayant une hématopoïèse tout à fait normale, et chez qui le diagnostic d'AF n'avait jamais été porté.

a-4 Diagnostic

➤ **Tests biologiques d'orientation**

Chez un enfant ayant une aplasie, une élévation de l'alpha-fœtoprotéine a été identifiée comme un marqueur biologique sensible et spécifique. Une élévation de l'hémoglobine F (Hb-F) est aussi présente ; moins spécifique, elle oriente au moins vers l'origine constitutionnelle de l'aplasie [79].

➤ **Tests diagnostiques [93]**

On dispose actuellement de plusieurs catégories de tests diagnostiques, réalisables sur le sang périphérique ou sur les fibroblastes obtenus après culture de peau.

Tests fonctionnels

Cassures chromosomiques. Le test de référence, sur le plan diagnostique, reste l'augmentation du nombre de cassures chromosomiques induite par les agents pontant l'ADN. Les cellules présentent une hypersensibilité aux alkylants tels que le diépoxybutane (DEB), la chlorméthine ou la mitomycine C (MMC). Le test doit être réalisé dans un laboratoire de référence. Le caryotype est fait sur les lymphocytes périphériques. Les mitoses obtenues après culture avec ou sans exposition à un agent cassant sont comparées. Spontanément, il existe des cassures chromosomiques et des figures de type tri- ou quadri-radiales. Une augmentation significative du nombre de cassures après exposition aux alkylants est pathognomonique de l'AF. Ce test ne détecte pas, en revanche, les sujets hétérozygotes [79].

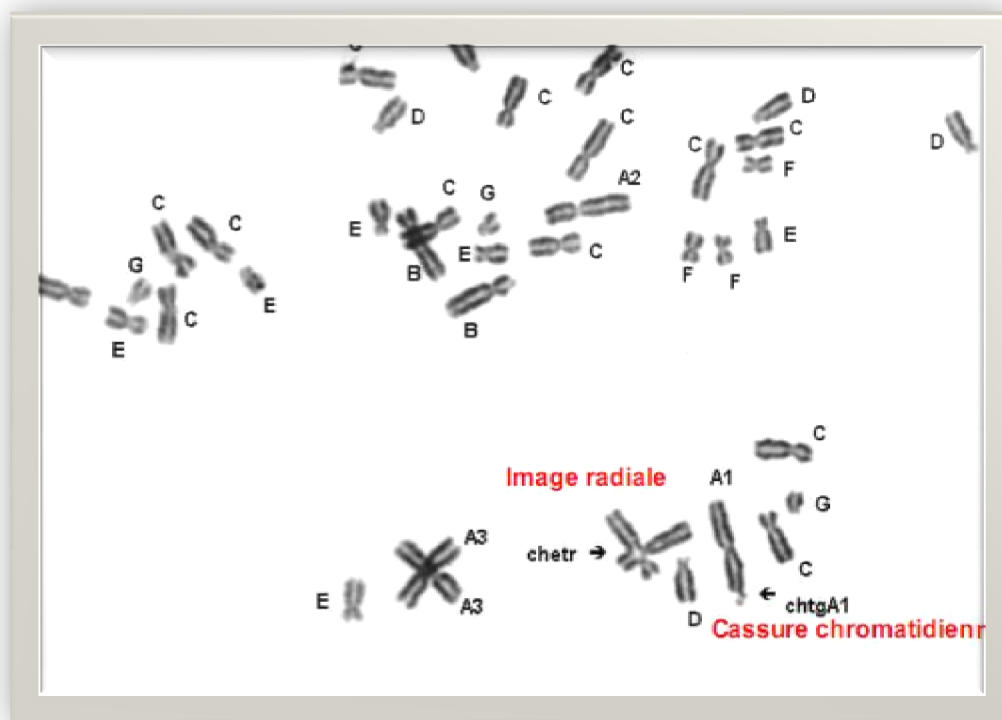


Figure n°9 : Caryotype dans l'AF [94]

Cytométrie de flux. L'étude du cycle cellulaire par cytométrie de flux, faite sur sang périphérique, a également une bonne valeur diagnostique. Est ici caractéristique l'augmentation significative du taux de cellules bloquées en phase G2/M après adjonction d'un alkylant.

Ubiquitination de la protéine FANCD2. Le test FANCD2 repose sur la propriété de la protéine FANCD2 d'être mono-ubiquitinisée après activation de la voie Fanconi, ce qui suppose l'intégrité de cette voie. La détection de deux formes de la protéine FANCD2 se fait par western blot. Si une des protéines du complexe AF est manquante, une seule bande est observée. En cas de mutation du gène *FANCD2*, on constate l'absence de cette protéine. Les très rares mutations des gènes dits d'aval (moins de 5 % des cas) ne perturbent pas ce test. Le test FANCD2 est réalisable aussi bien sur les lymphocytes du sang périphérique que sur les fibroblastes, permettant ainsi la mise en évidence d'un mosaïcisme somatique (test normal dans le sang mais anormal sur les fibroblastes).

L'association de ces différents tests permet aussi bien d'affirmer que d'exclure le diagnostic d'AF, y compris pour les formes avec mosaïcisme somatique [79].

➤ **Diagnostic moléculaire**

Le nombre important de gènes *FANC* fait du diagnostic génétique de l'AF une tâche lourde et complexe. Cette approche n'a donc d'intérêt clinique que dans le cadre d'un diagnostic formel posé dans la fratrie afin de préciser si un frère ou une sœur est également atteint. Afin d'exclure un mosaïcisme, cette recherche doit idéalement être faite sur deux sources d'ADN différentes (sang et autre tissu) [79].

➤ **Diagnostic prénatal**

Il repose sur l'étude du caryotype dans un prélèvement de sang fœtal, de liquide amniotique ou de villosités choriales et sur la démonstration d'une augmentation du nombre de cassures chromosomiques induites par les alkylants. Cette approche reste néanmoins difficile et très peu de laboratoires peuvent la mener à terme. Actuellement, la meilleure approche (et la seule permettant par ailleurs une procédure de diagnostic préimplantatoire) est l'identification de la mutation d'un gène sur ADN extrait d'une biopsie de trophoblaste (possible dès la 14^{ème} semaine d'aménorrhée). Ceci implique néanmoins que le gène en cause et la mutation responsables soient déjà connus pour la famille étudiée et incite donc à une étude moléculaire complète et un conseil génétique précoce pour tous parents souhaitant avoir d'autres enfants [79].

➤ **Mosaïcisme somatique** [93, 95]

Dix à 20 % des patients AF présenteraient un état de mosaïcisme somatique: la correction d'une mutation sur un des deux allèles du gène *FANC* en cause permet, si elle survient dans une CSH, une prolifération de cette cellule et la mise en place d'une hématopoïèse clonale. Différents mécanismes moléculaires ont été démontrés comme pouvant corriger un allèle : il peut s'agir soit d'une recombinaison entre deux allèles porteurs de mutations différentes, soit d'une correction directe d'un allèle par une nouvelle mutation qui annule la mutation existante ou l'effet de celle-ci. Le mosaïcisme permet une amélioration ou une correction des cytopénies, voire leur non-apparition si ce mécanisme survient de façon précoce ou in utero. Dans les cas les plus favorables, la NFS peut rester normale. C'est une source de difficulté diagnostique majeure car les tests fonctionnels, faits sur cellules sanguines, sont normaux et seuls les tests sur fibroblastes sont caractéristiques d'une AF. C'est dans ce type de situation que le diagnostic d'AF a pu être porté seulement à l'âge adulte.

b-Dyskératose congénitale

b-1 Définition

La dyskératose congénitale (DC), ou syndrome de Zinsser-Cole-Engman a été décrite au début du siècle dernier [96, 97]. L'aplasie médullaire est classiquement associée à une triade diagnostique ; une pigmentation réticulée de la peau, des leucoplasies muqueuses et une dystrophie unguéale. De nos jours, l'affection est définie par une anomalie du maintien de la longueur des télomères dans les tissus à haut pouvoir proliférant [98]. Les manifestations cliniques de la maladie sont plus ou moins sévères. Des tableaux cliniques frustes, ou des formes sévères associant aplasie médullaire, fibrose pulmonaire, déficit immunitaire et risque accru de cancer sont possibles. La maladie évolue vers une aplasie médullaire dans environ 90 % des cas. Le registre des dyskératoses, basé à Londres, regroupe depuis 1995 tous les cas de dyskératoses [99]. Depuis cette date, 470 patients dans 313 familles ont été recensés [100-102].

b-2 Physiopathologie [98]

Les télomères sont des structures complexes situées à l'extrémité des chromosomes et composées d'ADN et de protéines. Les télomères se raccourcissent physiologiquement lors de chaque division cellulaire. Lorsqu'ils deviennent trop courts, la survenue d'un dommage au niveau de l'ADN entraîne un arrêt du cycle cellulaire et la sénescence ou la mort cellulaire. La maintenance des télomères fait intervenir plusieurs systèmes.

La télomérase : Complexe ribonucléoprotéique composé d'une sous-unité catalytique (TERT) et de son acide ribonucléique (ARN) (TERC) et de quatre protéines associées à l'ARN (dyskérine, NHP2, NOP10 et GAR1). Ce complexe synthétise les séquences répétitives d'ADN situées au niveau des télomères. La shelterine : Complexe protéique protégeant l'extrémité des télomères. Constitué de six protéines (TRF1, TRF2, TINF2, POT1, TPP1 et RAP1), il se lie à l'ADN télomérique, protégeant ainsi la structure du télomère, facilitant la réplication de l'ADN télomérique et permettant le recrutement de la télomérase.

Chez l'homme, l'élongation du télomère par les télomérases et leur protection par le complexe shelterine empêchent le raccourcissement des télomères. La DC est causée par un défaut de maintenance des télomères lié à différentes mutations sur les gènes de la télomérase ou du complexe shelterine qui protègent l'ADN télomérique (Figure n°10).

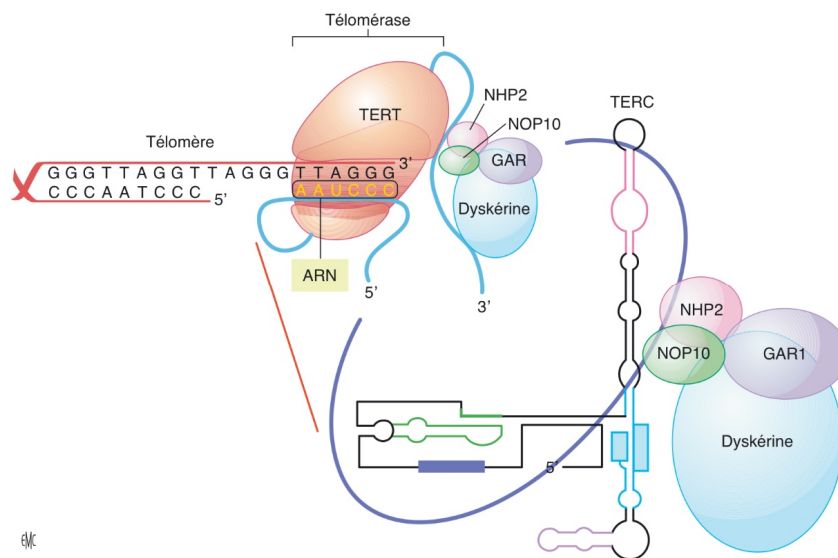


Figure n°10 : Gènes impliqués dans la régulation des télomères

b -3 Épidémiologie et mode de transmission

Il s'agit d'une affection génétique rare dont l'incidence est difficile à estimer.

Les trois modes de transmission sont rapportés : liée à l'X mais également autosomique récessive ou autosomique dominante. Il existe également une fréquence importante de cas sporadiques, qui sont présumés provenir de mutations de novo dans des gènes à transmission autosomique dominante ou liés à l'X. L'expression clinique et la sévérité de la maladie sont différentes en fonction du gène impliqué. Six gènes ont pour l'instant été identifiés comme étant en cause dans la DC. Il s'agit de *DKC1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2*, *NOLA2* et *NOLA3* qui codent respectivement les protéines suivantes : dyskérine, ARN télomérique, télomérase, TINF2, NHP2 et NOP10. Dans la moitié des cas, l'atteinte génétique n'est pas identifiée [79].

b-4 Expression clinique

L'expression clinique de la maladie est hétérogène et le diagnostic peut s'avérer difficile (Tableau IV). L'âge médian au diagnostic dans le registre est de 15 ans (de 0 à 75 ans) [97, 103]. Les signes cliniques apparaissent au fil de la vie du patient et leur précocité est fonction de la sévérité de l'atteinte génétique. Le diagnostic repose sur la présence d'au moins deux signes de la triade diagnostique clinique initialement décrite ou sur l'existence d'autres anomalies hématologiques ou néoplasiques entrant dans le tableau de DC avec la présence d'une mutation de l'un des gènes connus et/ou la présence de télomères courts [100].

➤ **Atteintes extrahématologiques**

Elles sont polymorphes et ont été récemment précisées grâce à la mise en place d'un registre international [96]. Le Tableau IV indique les différentes atteintes possibles ainsi que leur fréquence chez les patients inclus dans le registre [103]. Soulignons l'importance de l'atteinte pulmonaire. Elle est présente chez 20 % des patients, associe un syndrome restrictif et une atteinte de la diffusion gazeuse et elle est évolutive [104].

➤ **Atteinte hématologique**

L'incidence de la défaillance médullaire est estimée à 86 % dans le registre [103] et à 91 % dans la cohorte de patients du National Cancer Institute (NCI). Les données du registre indiquent que 93 % des patients présentent au moins une cytopénie, que l'âge médian de l'apparition d'une pancytopénie est de 10 ans (1 à 32 ans) et que 85 % des patients sont pancytopéniques avant 20 ans. Rarement, l'atteinte hématologique peut être inaugurale, et le diagnostic de DC doit être, pour cette raison, systématiquement évoqué devant toute aplasie médullaire de l'enfant ou de l'adulte jeune. Certains patients ont ainsi été greffés avant que les manifestations phanériennes n'aient été identifiées. Le tableau hématologique est celui d'une insuffisance médullaire. Une élévation de l'hémoglobine fœtale peut être notée. Le risque d'hétopathie maligne est dominé par la survenue d'une SMD ou d'une LAM.

➤ **Déficit immunitaire**

Un déficit immunitaire est souvent signalé chez les patients atteints de DC, en raison de la survenue d'infections typiquement opportunistes. Les anomalies sont complexes [105] incluant une lymphopénie T (en particulier CD4+), une lymphopénie B et une hypogammaglobulinémie, des tests de prolifération et des tests cutanés anormaux. Les anomalies immunitaires apparaissent inconstantes.

➤ Tumeurs solides

Dix pour cent des patients du registre ont développé un cancer [103]. Les tumeurs solides surviennent plutôt pendant la troisième ou la quatrième décennie et intéressent, en premier lieu, la cavité orale, la tête et le cou ainsi que le reste du tractus digestif. Le plus souvent, il s'agit de cancers épidermoïdes.

➤ Formes cliniques particulières

Le tableau clinique de DC est variable en fonction du type de mutations génétiques. Un début précoce de la maladie dans l'enfance est corrélé à une maladie sévère [101, 102].

Deux tableaux ont été décrits :

Le premier est le syndrome de Hoyeraal-Hreidarsson (HH), caractérisé par l'association d'une hypoplasie cérébelleuse, d'une microcéphalie, d'un retard psychomoteur, d'un déficit immunitaire, d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et d'une aplasie médullaire. Le diagnostic est généralement fait dans la première année de vie et le pronostic est particulièrement péjoratif. Des mutations de *DKC1*, *TINF2* ou *TERT* ont été retrouvées.

Le second est le syndrome de Revesz (RS) décrit chez de jeunes enfants se présentant avec une aplasie médullaire et une rétinopathie exsudative bilatérale. Ces enfants présentent également un RCIU, des cheveux clairsemés, des calcifications du système nerveux central et éventuellement des anomalies des ongles et une leucoplasie muqueuse orale. Ces patients ont également des télomères courts et des mutations de *TINF2* ont été retrouvées [106, 107]. Lorsque le diagnostic de DC est porté à l'âge adulte devant un tableau clinique classique, une aplasie médullaire, une fibrose pulmonaire, une cirrhose isolée ou un cancer chez un sujet jeune, il s'agit le plus souvent de mutations de *TERT* ou *TERC*.

Tableau IV : Atteinte cliniques de la dyskératose congénitale

Site de l'atteinte	Manifestations rencontrées	Incidence estimée dans le registre	Risque évolutif
Dermatologique	Dystrophie unguéale	88 %	Cancers cutanés
	Anomalie de pigmentation cutanée	89 %	
	Cheveux gris prématurés		
	Chute prématurée des cheveux/alopecie	16 %	
	Hyperkératose des paumes et des plantes		
	Hyperhidrose	15 %	
	Adermatoglyphie		
Muqueux	Acrocyanose		Cancers tête et cou
	Leucoplasies	78 %	
	Zones érythémateuses, brunes ou noires		
	Anomalies dentaires avec caries nombreuses et chute des dents	17 %	
Organes génitaux	Hypogonadisme	6 %	Cancers
	Cryptorchidie		
	Sténose urétrale	5 %	
	Phimosis		
Gastro-intestinal	Sténose de l'œsophage	17 %	Cancers digestifs
	Fibrose/cirrhose hépatique	7 %	
	Adénomes		
Ophtalmologique	Larmoiement (épiphora)	31 %	
	Ectropion		
	Entropion		
	Trichiasis		
	Cils rares		
	Atrophie des voies optiques		
	Fragilité des vaisseaux rétinien (hémorragies et rétinopathie exsudative)		
	Fragilité cornéenne		
Neurologique	Hypoplasie cérébelleuse	6 %	
	Microcéphalie	6 %	
	Difficultés d'apprentissage/retard psychomoteur	25 %	
	Surdité	1 %	
Pulmonaire	Fibrose pulmonaire (possible après allogreffe)	20 %	
Orthopédique	Ostéoporose	5 %	Fractures
	Nécrose avasculaire hanches et épaules		
Hématologique	Aplasie	86 %	Leucémies
	Syndrome myélodysplasique		
Endocrinien	Retard de croissance	8 %	
	Petite taille	20 %	



Figure n°11: Caractéristiques de la triade diagnostique dans la DC. À gauche, ongles dystrophiques sur les mains et les pieds. Moyenne, pigmentation réticulaire dentine sur le cou et le haut du thorax. Droite, leucoplasie orale sur la langue et la muqueuse buccale [108].

b-5 Diagnostic

Le diagnostic 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 d'alkylants, d'augmentation du nombre de cassures chromosomiques sur le caryotype, ce qui permet de différencier nettement la DC de l'anémie de Fanconi [109]. Le caryotype (sur lymphocytes du sang périphérique, cellules médullaires ou, surtout, fibroblastes) 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 translocations non équilibrées [109]. La mesure de longueur des télomères dans les cellules du sang périphérique est un examen qui peut s'avérer intéressant en cas de suspicion de DC afin de dépister les patients potentiellement atteints. Chez les patients présentant une aplasie médullaire, la présence d'un raccourcissement des télomères (inférieur ou égal au 1^{er} percentile dans les cellules mononucléées et les cellules totales du sang périphérique) est un moyen sensible mais peu spécifique de diagnostiquer une DC. Une longueur de télomère normale dans une aplasie médullaire exclut une DC alors qu'un raccourcissement des télomères ne signe pas forcément une DC. Cet examen est un moyen diagnostique plus sensible chez l'enfant que chez l'adulte, du fait du raccourcissement physiologique des télomères chez l'adulte. Il ne semble pas assez sensible pour dépister des patients atteints de DC en dehors du contexte d'aplasie médullaire.

L'identification de plusieurs gènes impliqués dans les différentes formes de DC permet désormais un diagnostic moléculaire pour environ la moitié des patients et autorise dans ce cas un diagnostic prénatal. La forme liée à l'X de la maladie (MIM 305000) est liée à une mutation du gène *DKC1* qui code la dyskérine [110]. La forme autosomique dominante de la maladie (MIM 127550) peut être liée à des mutations de *TERC*, *TERT* ou *TINF2* [100, 101, 102, 111, 112]. La forme autosomique récessive de la maladie (MIM 224230) peut être liée à des mutations des gènes *NOLA 3*, *NOLA 2*, *TERT* ou *TERC* [107, 113]. Les mutations de *TERT* et *TERC*, identifiées tout d'abord dans des formes à transmission autosomique dominante se sont avérées exister dans certaines familles avec une transmission autosomique récessive. Il semblerait que la maladie soit plus sévère chez les patients homozygotes ou hétérozygotes composés qu'en cas de forme hétérozygote AD [114]. Dans 50 % des cas la mutation à l'origine de la DC n'a pas encore été identifiée. Les mutations de novo sont fréquentes (40 % des mutations de *DKC1* et un grand nombre de mutations de *TINF2* notamment). Il s'agit le plus souvent de nouvelles mutations au sein du gène concerné et non de mutations récurrentes. Elles ne concernent alors que la famille dans laquelle elles surviennent, ce qui rend le diagnostic génétique plus complexe. De plus, cette maladie génétique a une pénétrance variable et une expressivité variable : Au sein d'une même famille avec la même mutation génétique, la maladie peut s'exprimer avec un tableau clinique différent avec par exemple une aplasie médullaire isolée chez l'un, une cirrhose hépatique isolée chez l'autre et un tableau clinique classique chez un dernier. Il existe également un phénomène d'anticipation principalement dans les formes autosomiques dominantes : la sévérité de la maladie augmente à la génération suivante du fait de l'héritage de télomères de plus en plus raccourcis au fil des générations.

c-Autres aplasies médullaires constitutionnelles:

Tableau V : Autres AM constitutionnelles [1]

Syndrome	Type de transmission	Phénotype Clinique	Atteinte hématologique
Dobowitz	Autosomique récessif	▸ Retard staturo-pondéral ▸ Microcéphalie avec retard mental ▸ Eczéma ▸ Dysmorphie faciale avec hypertélorisme et Blépharophimosis	▸ AM chez 10% des patients ▸ Risque d'évolution leucémique
Seckel	Autosomique récessif	▸ "nanisme à tête d'oiseau" ▸ Retard staturo-pondéral ▸ Microcéphalie ▸ Dysmorphie faciale	▸ 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

*MOYENS
THERAPEUTIQUES*

IX-MOYENS THERAPEUTIQUES :

La mise en route du traitement est toujours faite en milieu hospitalier. Les aplasies médullaires peuvent être traitées soit par :

- **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** (greffe de moelle osseuse [GMO]) qui conduit au remplacement de l'hématopoïèse du malade par celle du donneur
- **Traitement immunosuppresseur**

Mais, quelle que soit la modalité thérapeutique choisie, une place fondamentale de la thérapeutique de ces affections revient au **traitement symptomatique** de réanimation hématologique [5, 115,116].

1-Traitement symptomatique :

➤ **Transfusion sanguine :**

❖ **Correction de l'anémie :**

L'hémoglobine doit être maintenue au dessus de 7g/dl. Les culots globulaires transfusés doivent être phénotypés, déleucocytés, de préférence irradiés pour lutter contre la GVH post transfusionnelle bien qu'elle soit exceptionnelle [65].

La répétition des transfusions peut se compliquer d'une surcharge martiale, appelée hémochromatose secondaire. Le traitement fait appel aux chélateurs de Fer qui doivent être administrés très tôt [117].

Le plus ancien est la déféroxamine (Desféral ®), administrée par voie parentérale à la dose de 20 à 50 mg/kg/jour. Actuellement, d'autres produits sont disponibles : La déféripnone (Ferriprox ®), administrée par voie orale à la dose de 75 mg/kg/jour en trois prises, et le déférasirox (Exjade ®), actif par voie orale à la dose de 25-30 mg/kg/jour [118].

❖ Correction de la thrombopénie [65]:

La transfusion plaquettaire doit être proposée seulement s'il existe un syndrome hémorragique préoccupant et pour maintenir un chiffre supérieur à $10000/\text{mm}^3$ de plaquettes. Cette économie transfusionnelle est capitale compte tenu du choix potentiel de la greffe et de la lenteur de correction de la thrombopénie sous traitement immunosuppresseur. En effet, le risque d'immunisation, et donc d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire, croît avec le nombre de transfusions (40% après 50 transfusions).

Enfin, il est à noter que les concentrés plaquettaires déleucocytés et provenant de donneurs uniques, appelés concentrés de plaquettes d'aphérèse ou CPA, sont préférables pour prévenir l'allo-immunisation.

❖ Traitement anti-infectieux [119] :

Dans les AM, le risque infectieux est élevé dès que les PNN sont inférieurs à $500/\text{mm}^3$ pendant plus de 10 jours. Il est aussi favorisé par les traitements immunosuppresseurs. D'une part, tout épisode fébrile chez un patient neutropénique est une urgence thérapeutique. Il doit faire rechercher une septicémie et un foyer infectieux ainsi que le germe responsable, généralement d'origine endogène (colibacille, staphylocoque, streptocoque).

Une antibiothérapie empirique bactéricide par voie parentérale s'impose dans un délai bref. Elle associe en règle générale une céphalosporine de troisième génération et un aminoside, quand la fonction rénale le permet. La place des glycopeptides (Vancomycine ou Teicoplanine) en première intention est discutée en l'absence de point d'appel infectieux cutané. Cependant, leur adjonction semble justifiée en cas de persistance de la fièvre au delà de 48 heures. D'autre part, la persistance d'un terrain fébrile non documenté sous antibiothérapie à large spectre de plus de 3 jours, doit faire évoquer une infection à champignons (*Candida*, *Aspergillus*). Un traitement antifongique empirique est la règle dans ce cas. Enfin, il faut rappeler l'intérêt possible des transfusions de concentrés leucocytaires, même si elles sont devenues exceptionnelles aujourd'hui, dans les cas de cellulites du périnée.

2-Traitement étiopathogénique :

La décision d'un traitement spécifique s'impose en urgence une fois que le malade est stabilisé sur le plan clinique (contrôle de l'hémorragie et traitement de l'infection quand elle existe). Parmi les traitements indiqués, citons :

- Les traitements immunosuppresseurs et autres thérapeutiques
- L'allogreffe

a- Traitements immunosuppresseurs et autres thérapeutiques

✓ Sérum antilymphocytaire (SAL):

Le sérum antilymphocytaire (SAL) a été la première thérapeutique immunosuppressive utilisée dans cette maladie. Ce traitement ne peut être réalisé qu'en milieu hospitalier. L'administration de ce dernier doit se faire par perfusion intraveineuse de longue durée (6 heures) après une prémédication antiallergique de type hydroxyzine (atarax®) et paracétamol [120 ,121].

D'autre part, la posologie préconisée chez les patients aplasiques est de 15 mg/Kg/jour en une seule cure intraveineuse de 5 jours [122].

Les effets secondaires du SAL sont de deux ordres : l'aggravation initiale de la leucopénie et de la thrombopénie, d'une part, et la maladie sérique, d'autre part. Cette dernière complication a pratiquement disparu depuis l'administration concomitante de corticoïdes (1 à 2 mg/kg) avec le SAL. Il a été montré récemment qu'il valait mieux utiliser du SAL de cheval dans cette indication, plus efficace que le SAL de lapin, sans qu'une explication scientifique claire n'est été trouvée pour l'instant pour expliquer cette différence [123, 124].

✓ Ciclosporine :

La ciclosporine est un polypeptide d'origine fongique. Elle a été isolée en 1970 dans un champignon "le *Tyloporcladium inflatum*" à partir d'un échantillon de terre recueilli dans le cadre de recherche sur les antibiotique [125].

Cette molécule agit en bloquant la synthèse de certaines lymphokines, en premier lieu de l'interleukine 2. Il s'en suit une inhibition sélective de l'expansion clonale des lymphocytes T. Au niveau cellulaire, cette molécule pénètre dans le cytoplasme et se lie à la ciclophiline. Le complexe ainsi formé bloque la calcineurine et inhibe la transcription des gènes codant pour les cytokines comme l'IL2, IL4, IFN-gamma et le TNF-alfa [45].

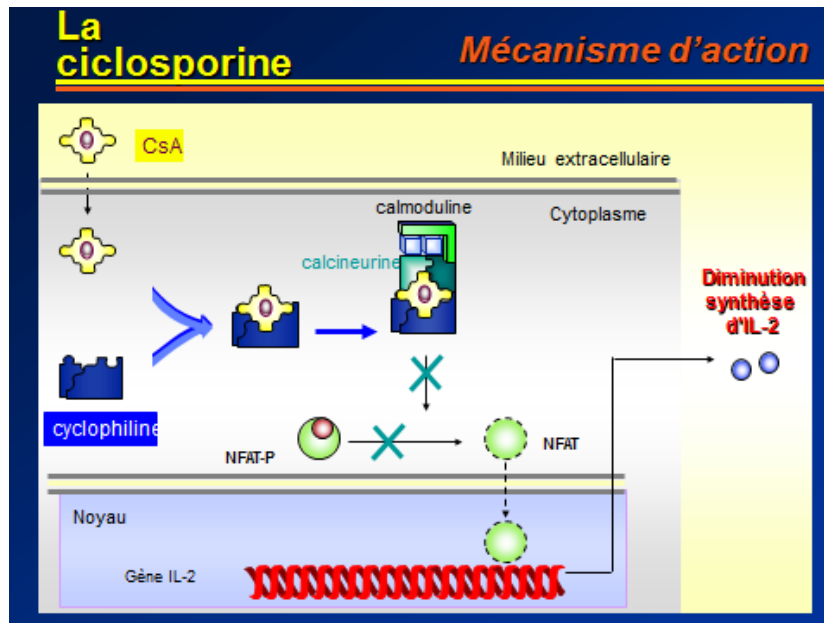


Figure n°12 : Mécanisme d'action de la ciclosporine

La ciclosporine est habituellement administrée à la dose de 5 mg/kg/j, divisée en deux doses pour une durée minimale de six mois. À la différence du SAL, si la mise en route du traitement de la ciclosporine est réalisée en secteur hospitalier, la surveillance sous traitement est souvent réalisée conjointement avec le médecin généraliste. C'est dire l'importance de la connaissance des deux effets secondaires majeurs de la ciclosporine : la toxicité rénale et l'hypertension artérielle [2].

✓ Autres molécules d'utilisation récente :

-Mycophénolate mofetil ou MMF (Cellcept®) : Le Mycophénolate mofetil est un dérivé synthétique de l'acide mycophénolique. C'est un antagoniste compétitif de l'inosine phosphate 62 déshydrogénase, enzyme clé de la synthèse de novo des bases puriques. Cet agent inhibe ainsi la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire [126].

Le bénéfice de ce nouveau produit reste cependant controversé. En effet, les auteurs dans cette étude impliquent le rôle de l'amélioration des moyens de réanimation hématologique plutôt que l'action de cette molécule [127].

-Sirolimus (Rapamune ®): Le Sirolimus ou Rapamycine est une molécule hydrophobe. Elle a pour transporteur une protéine de liaison du cytosol (FK-BP 12). Le complexe ainsi formé bloque la synthèse des lymphocytes T en inhibant l'action de la phosphatidylinositol kinase qui bloque en phase G 1 de la division cellulaire [127].

-Daclizumab (Zenapax) : Le Daclizumab est un anticorps monoclonal anti-récepteur des lymphocytes activés (anti-récepteur de l'interleukine 2 ou Anti-RIL2) [53, 128].

-Alemtuzimab (Mabcampath®) [126 ,128]:

C'est un anticorps monoclonal spécifique de l'antigène CD 52 présent à la surface des lymphocytes T. Il induit une immunosuppression profonde par toxicité lymphoïde. Son efficacité a été démontrée dans les maladies lymphoprolifératives, la réaction du greffon contre l'hôte et les désordres autoimmuns.

✓ Les facteurs de croissance hématopoïétiques(FCH):

Comme cela a été précisé dans le chapitre concernant la physiopathologie, l'AM ne semble pas être liée à un déficit de facteurs de croissance hématopoïétiques. Il serait donc déraisonnable de penser qu'on pourrait guérir un malade aplasique par ces substances seules ou associées entre elles. Est-ce à dire qu'il n'existe pas d'indication pour l'utilisation des facteurs de croissance tel que le G-CSF ? Il y'a en effet une indication du G-CSF dans deux situations [129]:

- En cas d'infection sévère ne répondant pas aux antibiotiques intraveineux et résistant aux agents antifongiques
- En association avec un traitement immunosuppresseur. Les autres facteurs de croissance ne doivent être utilisés dans l'AMA qu'avec une extrême prudence [130].

Le GM-CSF par exemple a contribué à l'aggravation d'hémorragie chez ces patients aplasiques. Si on doit y recourir pour traiter une infection fongique, il serait peut-être judicieux d'utiliser des doses plus faibles. L'IL6 s'est avéré d'une toxicité sévère, se traduisant par des syndromes hémorragiques et l'apparition brutale d'anémie. Le stem cell factor et la thrombopoïétine quant à eux n'ont pas été évalués dans les aplasies médullaires.

✓ Les androgènes :

Les androgènes ont été utilisés seuls pour traiter les aplasies médullaires dans les années 1960 et, depuis, en association avec le SAL. Leur efficacité en monothérapie dans certaines formes modérées de la maladie a été décrite, notamment leur action sur l'érythropoïèse [131, 132].

L'avènement de la Ciclosporine dans le traitement des AM, datant de 1984, a restreint l'usage de l'association SAL -androgènes. Plusieurs types d'androgènes ont été utilisés successivement dans le traitement de cette maladie.

La Noréthandrolone (Nilevar ® à 10 mg) a été le plus utilisé. La posologie est de 1 mg/Kg/jour (soit 1 comprimé/ 10Kg/jour) par voie orale pendant six mois suivi d'une décroissance très progressive [133]. Par ailleurs, les effets indésirables des androgènes sont représentés essentiellement par les signes de virilisation, la toxicité hépatique et le risque d'adénocarcinome hépatique.

✓ Les corticoïdes [134]:

Lors du traitement des AMA, la corticothérapie a été délivrée selon deux modalités:

- L'emploi de fortes doses de Méthyl-prednisolone selon un schéma débutant à 20mg/kg/jour ou à 5mg/kg/jour par voie intraveineuse du jour 1 à 5. La dose est réduite de moitié du jour 6 à 10 puis diminuée de façon progressive pour être interrompue à j+30. Cette modalité est actuellement abandonnée en raison de sa forte toxicité à moyen et à long terme, notamment le risque de nécrose osseuse avasculaire.

- L'emploi de la Méthyl-Prednisolone comme prévention des réactions anaphylactiques et de la maladie sérique à des doses variant de 1 à 2 mg/kg/jour pendant la durée du traitement immunosuppresseur par SAL et poursuivie à la sortie de l'hôpital pour être progressivement diminuée et arrêtée à j+30. Il n'existe donc à présent aucune place pour les corticoïdes délivrés seuls dans le traitement d'AMA. Ils sont préconisés en association avec le SAL pour prévenir la maladie sérique.

✓ Le Cyclophosphamide :

Une étude randomisée comparant le cyclophosphamide au SAL a été conduite par le groupe d'hématologie du National Herat Lung and Blood Institute de Bethesda. Elle a été arrêtée prématurément après l'inclusion de 31 patients, vu que les taux d'infections fongiques et de décès précoces dans le bras cyclophosphamide étaient significativement supérieurs à ceux observés avec le bras SAL [135]. Il n'y a donc aucune place pour le cyclophosphamide à ces doses, sans greffe, dans le traitement des aplasies médullaires.

b-Allogreffe :

b-1 Différents types de greffons [136]:



Figure n° 13 : Différents types de greffons

Un greffon permettant une allogreffe de CSH peut provenir de trois sources
Moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire

➤ Greffon médullaire:

Le donneur est prélevé sous anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques postérieures et, si besoin, des crêtes iliaques antérieures et du sternum. A chaque aspiration, une faible quantité de moelle (3 à 5 ml) est prélevée. La quantité nécessaire est de l'ordre de 10 ml/kg de poids du receveur.

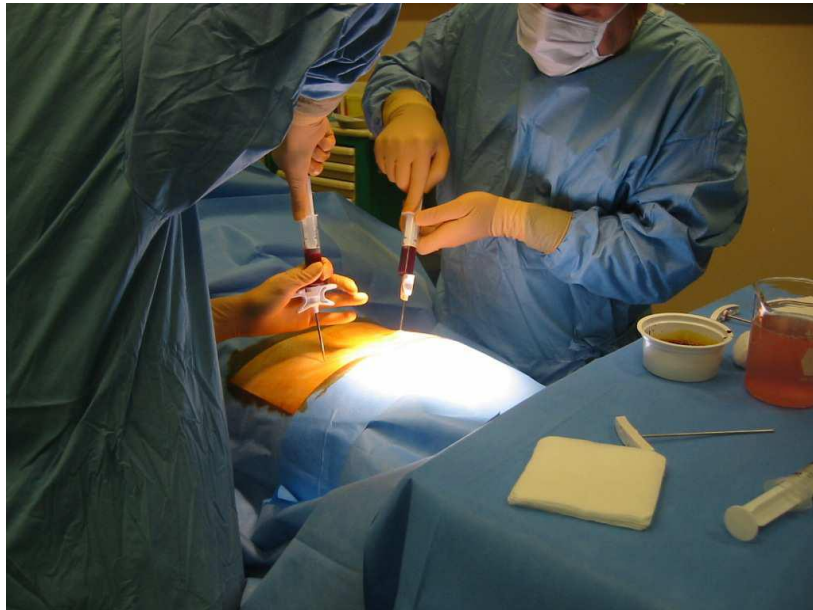


Figure n°14 : Prélèvement d'un greffon médullaire

➤ Greffon de sang périphérique :

Un greffon de cellules souches périphériques (CSP) peut être constitué à partir d'un prélèvement sanguin après mobilisation par facteurs de croissance hématopoïétiques. (Ce type de greffon contient en moyenne quatre fois plus de cellules souches CD34+ qu'un greffon médullaire).

Ce facteur de croissance est nécessaire pour activer la moelle osseuse, stimuler la moelle osseuse et obtenir la sortie des cellules souches de la moelle osseuse dans le sang périphérique, là où elles pourront être collectées par cytophérèse en dehors d'une anesthésie générale.

La cytophérèse est basée sur le principe que les cellules sanguines n'ont pas le même poids et pourront donc être séparées par centrifugation avec une couche de globules rouges, une couche de globules blancs et une couche de plaquettes. Le sang du donneur va suivre une circulation dite extra corporelle, en dehors de

son corps, dans un kit stérile à usage unique. Il partira d'un bras, habituellement à partir d'une aiguille posée au pli du coude pour se retrouver dans la poche qui sera centrifugée et donc les éléments sanguins seront séparés et c'est à ce niveau qu'un capteur viendra prendre la couche que l'on veut en l'occurrence la couche de globules blancs puisque c'est là que se trouvent les cellules souches hématopoïétiques. Le reste du sang reviendra par l'autre bras.



Figure n°15 : Technique de cytaphérèse

L'utilisation de greffons de CSP s'est répandue lentement en situation allogénique car : d'une part, l'administration d'un facteur de croissance recombinant à un donneur sain posait le problème d'éventuelles conséquences pour la santé du donneur ; d'autre part, les importantes quantités de lymphocytes T contenues dans les greffons de CSP faisaient craindre un risque élevé de GVHD chez le receveur.

➤ Sang placentaire :

Les cellules du sang placentaire sont prélevées à la naissance et congelées. La quantité de cellules nucléées nécessaire est de 3×10^7 /kg de poids du receveur. Ces cellules souches ont des capacités de prolifération et d'expansion plus grandes.

b-2 Choix du donneur [137]:

Les donneurs sont habituellement des frères ou sœurs porteurs des mêmes antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA classe I A et B, classe II DP, DQ et DR). Chaque patient a 25% de chance d'avoir un frère ou une sœur de génotype HLA identique. Les antigènes du système HLA ont initialement été définis de façon sérologique pour ceux de la classe I et par culture mixte lymphocytaire pour la classe II. Actuellement, le typage HLA est réalisé par biologie moléculaire grâce à la technique PCR-SSO ou Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Oligonucleotide (l'ADN est amplifié par PCR puis hybridé avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques de séquences des gènes de classe II). Cette technique a permis la mise en évidence des allèles DRB 1, DQB 1 et DPB 1. Par ailleurs, le typage HLA en biologie moléculaire des donneurs non apparentés permet de rechercher, pour chaque patient, le donneur présentant la compatibilité la plus étroite possible.

b-3 Le bilan pré-greffe du receveur comporte [138] :

- Epreuves fonctionnelles respiratoires (étudier les capacités respiratoires)
- Echographie cardiaque
- Panoramique dentaire
- Consultation de fertilité si le conditionnement est toxique pour les gonades
- Scanner du corps entier
- Selon les cas : myélogramme ; pet scan...

- Prise de sang : sérologies, diverses obligatoires légalement (HIV, syphilis, cytomégalovirus, toxoplasmose..), recherche d'anticorps contre le donneur, groupe sanguin, recherche d'infection, bilan rénal, hépatique, thyroïdien...

b-4 Conditionnement pré-greffe :

L'irradiation est en 2008 abandonnée de par son potentiel carcinogène. Le conditionnement de référence dans les AM est l'association de sérum antilymphocytaire (15 mg/kg/J pendant 5 jours) et de cyclophosphamide (200 mg/kg), décrite par le groupe de Seattle en 2008. Il réduit la probabilité de rejet/non-prise à moins de 5 % (essai randomisé comparant cyclophosphamide seul à cyclophosphamide + SAL). Une guérison chez plus de 95 % des patients a été obtenue avec ce conditionnement, chez des patients non préalablement traités par immunosuppresseurs.

b-5 Suivi d'un patient allogreffé [3]:

La prise en charge du patient allogreffé est axée sur la prévention, le dépistage et le traitement précoce de ces complications. Après deux ans, le risque de rechute diminue, et la périodicité du suivi dépendra de l'existence d'une réaction du greffon contre l'hôte et de la reconstitution immunologique. Un suivi à vie par un hématologue greffeur est recommandé afin de dépister les complications tardives liées à la greffe.

Complications post-greffe :

Les principales complications auxquelles sont exposés les patients greffés sont la GvH aiguë et/ou chronique, les infections, les effets secondaires des immunosuppresseurs et du conditionnement et, à plus long terme, les cancers secondaires.

- **La réaction du GVH sous sa forme aiguë ou chronique** est la principale complication de l'allogreffe de CSH et est responsable d'une morbidité importante. Cette dernière est la résultante de la dysfonction d'organe induite par la GVH mais aussi du déficit immunitaire prolongé. Les principales complications de la GVH aiguë sont directement liées à la sévérité des atteintes d'organes (peau, tube digestif et foie principalement), aux désordres métaboliques et aux infections secondaires. La GvH chronique est responsable d'atteintes beaucoup plus pléomorphes, dont certaines doivent faire l'objet d'un dépistage systématique et d'une prise en charge par des spécialistes.
- Les patients allogreffés sont à très haut risque d'**infections**
Bactériennes, en général pendant la période d'aplasie, puis à germes encapsulés [139]
Virales dues à la réactivation de virus endogènes (CMV, virus herpès simplex [HSV], virus varicelle zona [VZV], EBV, virus de l'hépatite B [VHB], etc.) ou nouvellement acquis (virus respiratoire, EBV, CMV, adénovirus [ADV], rotavirus, etc.) ; ce risque est maximal pendant les premiers mois de la greffe mais persiste en cas de GVH ;
Fongiques : levures et surtout champignons filamenteux pendant l'aplasie et par la suite en cas de GVH, et pneumocystose tant que persiste un déficit lymphocytaire T

Parasitaires : réactivation d'une toxoplasmose antérieure essentiellement.

Les immunosuppresseurs utilisés lors du conditionnement peuvent être à l'origine de complications précoces et tardives : Insuffisance rénale et microangiopathie thrombotique pour les anticalcineurines par exemple, ou encore complications pneumologiques, hépatologiques, cardiologiques, ophtalmologiques, urologiques.

- Prise en charge

❖ pendant les trois premiers mois (avant j100)

La période d'aplasie suivant la greffe est de durée variable suivant la nature du conditionnement et le type de greffon. Pendant cette période, les risques sont principalement liés au conditionnement, aux cytopénies, aux complications infectieuses et à la survenue d'une réaction du GVH.

▪ Complications liées au conditionnement et aux immunosuppresseurs

○ Mucite

Sa prise en charge est symptomatique (bains de bouche, antalgiques, nutrition parentérale). Il est nécessaire de prévenir et dépister les surinfections virales (HSV) et fongiques. La mucite augmente le risque de translocation bactérienne.

○ Maladie veino-occlusive (MVO)

L'incidence de la MVO a fortement diminué avec l'utilisation du busulfan par voie intraveineuse. Ce risque peut être accru dans certaines

situations : hépatopathie sous-jacente, traitement incluant du Mylotarg® dans les trois mois précédant la greffe, deuxième greffe, surcharge importante en fer, ou antécédent de MVO. Dans certaines situations à très haut risque, le défibrotide a pu montrer un bénéfice en préventif.

Une MVO doit être suspectée en cas de prise de poids inexplicée, d'hépatalgies, de cholestase.

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) chez le patient allogreffé sont soit d'origine médicamenteuse (anticalcineurine [ciclosporine ou tacrolimus], inhibiteurs de mTOR), soit infectieuses, soit associées à la réaction du GVH. Elles doivent être suspectées devant l'absence de rendement transfusionnel plaquettaire ou la survenue secondaire d'une thrombopénie, une anémie régénérative, la présence de schizocytes au frottis, une hypertension artérielle (HTA) sévère, une insuffisance rénale ou des manifestations neurologiques. Le traitement est essentiellement étiologique (traitement de l'infection ou de la GVH, arrêt des médicaments incriminables) et symptomatique. Les échanges plasmatiques n'ont pas démontré leur efficacité dans cette indication [140].

○ **Cystite hémorragique**

Une cystite hémorragique est le plus souvent observée après conditionnement comportant de fortes doses de cyclophosphamide, et chez les patients présentant une maladie de Fanconi. Le rôle étiologique du BK virus reste controversé [141]. L'hyperhydratation et l'administration d'Uromitexan® sont systématiques en prévention. Le traitement est essentiellement symptomatique : Hyperdiurèse, irrigation vésicale, transfusions de concentrés de plaquettes d'aphérèse (CPA) et concentrés globulaires (CG), antalgiques et rarement électrocoagulation par voie endoscopique en cas d'échec des mesures précédentes et de complications rénales.

- **Hypertension artérielle (HTA)**

L'HTA est fréquente après allogreffe, le plus souvent d'origine multifactorielle : anticalcineurine, surcharge hydrosodée et corticothérapie sont les facteurs favorisant le plus souvent observés. Un traitement par inhibiteur calcique ou α -bloquant par voie intraveineuse est recommandé en postgreffe immédiat.

- **Insuffisance rénale**

Les causes d'insuffisance rénale en postallogreffe sont nombreuses ; l'impact de cette dernière sur la bonne conduite du traitement immunosuppresseur justifie une surveillance quotidienne et des investigations en cas d'ascension de plus de 10 % de la créatininémie. Les principales causes sont iatrogènes (anticalcineurines, aminosides, glycopeptides, amphotéricine B, foscarnet, etc.).

- **Hémorragie**

La thrombopénie est le facteur de risque le plus important d'hémorragie en postgreffe ; un ou plusieurs facteurs favorisants : corticoïdes, absence de rendement transfusionnel du fait d'une allo-immunisation. Ces complications doivent être prévenues par la transfusion systématique de CPA en cas de thrombopénie sévère (à 10–20 g/l), la transfusion de CPA HLA compatibles en cas d'allo-immunisation, les traitements antihypertenseurs, les inhibiteurs de la pompe à protons. Les seuils transfusionnels doivent être adaptés au risque hémorragique (antiagrégants plaquettaires > 30 g/l ou anticoagulant > 50 g/l). Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué régulièrement.

○ Complications infectieuses

À l'exception des virus HSV et VZV, du pneumocoque et du *Pneumocystis jirovecii* pour lesquels un traitement préventif est systématique, le choix d'un traitement préventif ou préemptif pour le CMV, les infections fongiques et la toxoplasmose dépend des habitudes de chaque centre et des facteurs de risque du patient.

Infections bactériennes

Les infections bactériennes sont particulièrement fréquentes pendant l'aplasie, mais le risque d'infections – en particulier à germes encapsulés – persiste en sortie d'aplasie justifiant la prescription d'un traitement préventif par oracilline ou amoxicilline et la prescription d'une antibiothérapie à large spectre couvrant les streptocoques et le *Pseudomonas aeruginosae* en cas de fièvre. Le choix de l'antibiothérapie doit être adapté en fonction des documentations microbiologiques antérieures, de l'écologie du service, et des signes cliniques observés. La prescription d'immunoglobulines intraveineuses substitutives en prophylaxie primaire n'a pas montré de bénéfice chez les allogreffés, quel que soit leur taux de gammaglobulines [142].

Infections virales

Cytomégalovirus

Le dépistage d'une infection à CMV est recommandé dans le sang par *polymerase chain reaction* (PCR) quantitative une à deux fois par semaine pendant la période d'hospitalisation chez tous les patients du fait de la mortalité liée à la maladie à CMV (atteinte d'organe par le CMV) qui reste

de 50 à 70 %. En cas d'infection à CMV (PCR positive isolement dans le sang), la charge virale sanguine étant corrélée au risque de maladie à CMV, un traitement préemptif est recommandé en cas de PCR supérieure à 3,5 log . Le choix du traitement (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet) dépendra des paramètres hématologiques, de la fonction rénale et des traitements associés du fait de la toxicité respective de ces drogues (hématologique pour les deux premières, rénale pour la seconde). Le traitement d'attaque est d'au moins 14 jours, et un traitement d'entretien d'au moins deux semaines est recommandé. Il peut être prolongé en cas de récurrence ou d'un risque élevé de récurrence (déplétion lymphocytaire T in vivo ou in vitro, séronégativité du donneur, corticothérapie et GvH).

Virus Epstein-Barr

La primo-infection ou la réactivation d'une infection EBV latente peut être associée à la survenue d'une lymphoprolifération B ou de complications immunologiques. Ce risque varie selon les patients : Type de donneur (USP et donneur non apparenté), statut sérologique du donneur et du receveur, déplétion lymphocytaire, GVH. La décision de débiter un traitement préemptif par rituximab en cas de charge virale significative (4,5 log) et ascendante dépendra de ces facteurs de risque et du délai depuis la greffe. Une décroissance de l'immunosuppression est nécessaire si possible.

Des signes généraux et un syndrome tumoral doivent être recherchés. Le traitement par rituximab peut induire une lymphopénie B et retarder la reconstitution immunologique humorale.

Autres virus

Le dépistage systématique d'autres infections virales (HSV, VZV, virus herpès humain de type 6 et 7 [HHV-6, HHV-7], ADV, entérovirus) n'est pas recommandé. Il dépend des facteurs de risque du patient, des manifestations

clinicobiologiques observées. Les virus respiratoires sont fréquemment responsables d'infections respiratoires basses symptomatiques, mettant parfois en jeu le pronostic vital. Leur transmission étant manuportée et aérienne, la prévention de ces infections repose essentiellement sur les mesures d'hygiène.

Fongiques

Levures

Les infections à levures surviennent principalement pendant la période d'aplasie, chez les patients porteurs de cathéters centraux, en cas de nutrition parentérale, de corticothérapie, et de lésions muqueuses. Le fluconazole a montré son efficacité pour prévenir les infections à levures ; en l'absence d'efficacité contre les champignons filamenteux, son utilisation en prévention n'est plus systématique et a été remplacée par le posaconazole chez les patients à haut risque (GvH aiguë et chronique traitées par corticothérapie).

Champignons filamenteux [143]

Les infections à champignons filamenteux sont responsables d'une morbidité importante après l'allogreffe. Le dépistage des infections à *Aspergillus* par le suivi de l'antigène galactomanane pendant la période d'hospitalisation initiale, puis jusqu'à j100, est recommandé dans tous les centres. Il pourra être poursuivi en cas de réaction aiguë ou chronique du GVH. Une prophylaxie n'est recommandée qu'en cas de GVH aiguë justifiant d'une corticothérapie et de GVH chronique traitée. En traitement curatif et en prophylaxie secondaire, le voriconazole est le traitement de référence en cas d'infections à *Aspergillus* sp. mais ce dernier doit être adapté à l'antifongogramme. La durée de traitement dépend des facteurs de risque et de l'évolution des signes clinico-radiologiques. Chez tous ces patients, un contrôle des taux résiduels sanguins de voriconazole ou de

posaconazole est nécessaire pour éviter l'émergence de champignons résistants, l'échec thérapeutique et les effets secondaires. Leur toxicité hépatique peut être limitante, notamment en cas de GVH hépatique ; les échinocandines ou l'amphotéricine B peuvent être utilisées dans cette indication.

Pneumocytis jirovecii

L'incidence de la pneumocytose après allogreffe était évaluée entre 9 et 16 % avant l'ère des prophylaxies [144] et est actuellement de l'ordre de 2,5 %, dont plus de 75 % sont en rapport avec l'arrêt de cette dernière. La mortalité globale chez les patients nécessitant une ventilation mécanique (40 % des cas) est supérieure à 60 %. Ces données soulignent l'absolue nécessité de maintenir une prophylaxie efficace chez ces patients. Le Bactrim® et le Fansidar® sont les traitements de référence ; si le risque de toxoplasmose est faible, une prophylaxie par atovaquone est possible. L'hématotoxicité des deux premiers est redoutée mais en réalité rare.

Parasitaire

La réalisation d'une PCR *Toxoplasma gondii* hebdomadaire de dépistage est recommandée chez ces patients jusqu'à j100. La prophylaxie contre le *Pneumocystis jirovecii* est le plus souvent efficace contre la toxoplasmose (Fansidar® et Bactrim®) et la survenue d'une toxoplasmose reste rare. En cas de facteurs de risque importants (séropositivité du receveur et séronégativité du donneur, greffe de sang placentaire ou déficit immunitaire sous-jacent), une attention particulière doit être portée avant l'introduction de ces traitements ou en cas de relais par l'atovaquone.

D'autres parasitoses doivent être dépistées en zone endémique. L'éradication d'une anguillulose est impérative chez les patients à risque.

○ **Transfusions**

Les transfusions de culots globulaires (CG) ou de culots plaquettaires (CP) sont pratiquement constantes au cours des 30 jours suivant la greffe. Les seuils transfusionnels recommandés, en dehors de facteurs de risque liés au patient, sont respectivement de 7 à 8 g/dl et de 10 à 15 G/l pour les CG et les CP.

Modalités de transfusion

Les CG et les CPA doivent être déleucocytés et irradiés pour éviter la survenue d'une GVH post-transfusionnelle et la transmission de certains agents infectieux. Au mieux, ces consignes doivent être appliquées trois mois avant la greffe. Les autres produits (plasma, immunoglobulines intraveineuses et albumine) ne nécessitent pas d'irradiation. Les CPA sont recommandés pour éviter une allo-immunisation.

La transfusion de CG doit être compatible avec le phénotype étendu du donneur et du receveur, et doit prendre en compte une éventuelle allo-immunisation antérieure du receveur.

○ **Incompatibilités ABO**

Une incompatibilité ABO majeure (environ un quart des cas) expose à un risque d'hémolyse au moment de la greffe si le receveur a des anticorps naturels contre les globules rouges (GR) du donneur (ex : donneur A ou B et receveur O). Ceci nécessite de désérythrocyter les greffons de MO (perte de 15 à 20 % des cellules CD34⁺) et de réaliser une hyperhydratation. En sortie d'aplasie, ces anticorps peuvent être responsables d'une érythroblastopénie de durée variable chez le receveur.

Le risque est plus élevé après un conditionnement myéloablatif, en l'absence de GVH, et chez les receveurs du groupe O.

Une incompatibilité ABO mineure (environ un quart des cas) expose à une hémolyse brutale des GR du receveur par les hémolysines naturelles du donneur contenues dans le greffon. Ce risque est important en cas de titre élevé d'hémolysines ou d'un volume relatif de plasma important. Une déplasmatisation du greffon peut être réalisée à titre préventif. Une hémolyse retardée des GR du receveur peut être observée entre le cinquième et le 20^{ème} jour, liée à la production d'anticorps par les lymphocytes B du donneur présent dans le greffon.

Une incompatibilité ABO bidirectionnelle (5 % des cas quand donneur/receveur sont A/B ou B/A) cumule les risques des incompatibilités mineures et majeures.

○ **Allo-immunisation**

La prévention de l'allo-immunisation antiérythrocytaire et anti-HLA est essentielle avant et après greffe. En cas d'immunisation polyspécifique, des plaquettes HLA compatibles doivent être transfusées en priorité.

La recherche d'anticorps anti-HLA est recommandée chez tous les receveurs en cas de donneur non HLA identique.

○ **Surcharge martiale**

Une hyperferritinémie est fréquente avant greffe : des traitements préventifs et curatifs sont, si faisables, recommandés avant la greffe. Le taux de ferritine avant greffe est corrélé avec la morbidité postgreffe. La

déféroxamine et le déférasirox sont les plus utilisés. La déféroxamine est rarement utilisée au cours du postgreffe immédiat. À cinq ans, une surcharge en fer est encore observée chez un quart des patients.

- **Prise de greffe**

La profondeur des cytopénies et le délai de reconstitution myéloïde varient selon le type de conditionnement et le greffon (MO, CSP, USP). La réalisation d'un chimérisme (pourcentage de cellules du donneur et du receveur) en sortie d'aplasie ou à j30 est fondamentale afin de confirmer la prise de greffe. La réapparition de cellules autologues est prédictive d'une rechute pour les hémopathies malignes. En l'absence de récupération hématologique à j30 à j35, un myélogramme est le plus souvent réalisé avec un chimérisme afin de prévoir une seconde allogreffe en urgence en cas de non-prise.

- **Réaction aiguë du greffon contre l'hôte**

La réaction du GVH est la principale complication de l'allogreffe de CSH et sa survenue est associée à une morbimortalité importante. L'incidence cumulative (IC) de GVH aiguë de grade II à IV varie entre 50 et 70 %. Cette dernière résulte des dommages d'organes liés à la GVH, de la majoration de l'immunosuppression, des complications infectieuses et métaboliques associées. Les prophylaxies, le dépistage et la surveillance de tous ces paramètres doivent être intensifiés en cas de GVH.

- **Prophylaxie de la GVH aiguë**

La prophylaxie de la GVH associe la T déplétion in vivo ou in vitro et les immunosuppresseurs introduits avant ou juste après la greffe. Les

associations les plus classiquement utilisées en France sont ciclosporine/méthotrexate d'une part et ciclosporine/mycophénolate mofétil (MMF) d'autre part [145]. Le choix de la prophylaxie utilisée dépend de la pathologie sous-jacente, du type de greffon, et du conditionnement.

La ciclosporine et le tacrolimus doivent être dosés au moins une fois par semaine (efficacité thérapeutique et surdosage corrélé à leur toxicité). Tous deux sont néphrotoxiques (une augmentation de la créatinine jusqu'à 30 % peut être tolérée), interagissent avec de nombreux traitements dont les azolés, et peuvent induire une microangiopathie thrombotique. Une HTA et une hypertrophie gingivale sont plus fréquentes avec la ciclosporine, alors qu'un diabète, une dyslipidémie et une fréquence accrue des complications auto-immunes sont plus observés avec le tacrolimus.

Les principales toxicités du MMF sont digestives et hématologiques. La première peut mimer les symptômes d'une réaction du GVH, et le second être responsable d'un retard de reconstitution hématologique. L'introduction d'autres traitements cytopéniants (ganciclovir et valganciclovir en particulier) et une infection à CMV peuvent favoriser des cytopénies parfois sévères.

○ **Diagnostic et traitement de la GVH aiguë**

Le diagnostic de GVH aiguë est le plus souvent réalisé devant un faisceau d'arguments cliniques ; les examens histologiques ont un intérêt rétrospectif pour adapter la suite de la prise en charge. Une GVH aiguë peut survenir avant même la sortie d'aplasie, et ces signes doivent être recherchés quotidiennement à la phase précoce. Il est nécessaire d'évaluer cette dernière en utilisant le score de l'International Bone Marrow Transplant Registry

(IBMTR) [146]. Un traitement systémique est recommandé en cas de GVH aiguë de grade supérieur ou égal à II.

Le traitement de référence est la corticothérapie à 2 mg/kg/j par voie intraveineuse associée à la poursuite d'un anticalcineurine [147] La réponse doit être évaluée quotidiennement afin de dépister précocement les GVH corticorésistantes (progression à j3, absence de réponse à j8 ou réponse incomplète à j14) [148]

En cas de corticosensibilité, la décroissance des corticoïdes peut être débutée à j14, à un rythme de 10 à 20 % par semaine.

La corticorésistance est associée à une morbidimortalité importante (survie globale à un an de 30 %). Les traitements utilisables en deuxième ligne incluent le sérum antilymphocytaire (SAL), les anticorps anti-CD25, le relais de la ciclosporine par le tacrolimus, le MMF, les inhibiteurs de mTOR, les anti-*tumor necrosis factor* (anti-TNF) ; aucun n'a montré de supériorité sur les autres.

Tableau VI : Stade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aigüe par organe (Glucksberg) [136]

Stade	Peau	Foie	Intestin
1	Éruption maculopapuleuse touchant moins de 25 % de la surface corporelle	Bilirubine 2-3 mg/dl (34-50 µm/l)	Diarrhée > 500 ml/j ou nausée, anorexie ou vomissement avec confirmation d'une GVHD dans le tractus gastro-intestinal haut par biopsie
2	Éruption maculopapuleuse touchant 25 % à 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6 mg/dl (51-102 µm/l)	Diarrhée > 1 000 ml/j
3	Éruption maculopapuleuse touchant plus de 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15 mg/dl (103-255 µm/l)	Diarrhée > 1 500 ml/j
4	Érythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine >15 mg/dl (> 255 µm/l)	Diarrhée > 1 500 ml/j + douleurs abdominales ± iléus

Tableau VII : Grade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aigüe(Glucksberg) [136]

Grade	Atteinte par organe
I	Peau : 1 à 2
II	Peau : 1 à 3 Intestin et/ou foie : 1 Altération modérée de l'état général
III	Peau : 2 à 3 Intestin et/ou foie : 2 à 3 Altération marquée de l'état général
IV	Peau : 2 à 4 Intestin et/ou foie : 2 à 4 Altération majeure de l'état général

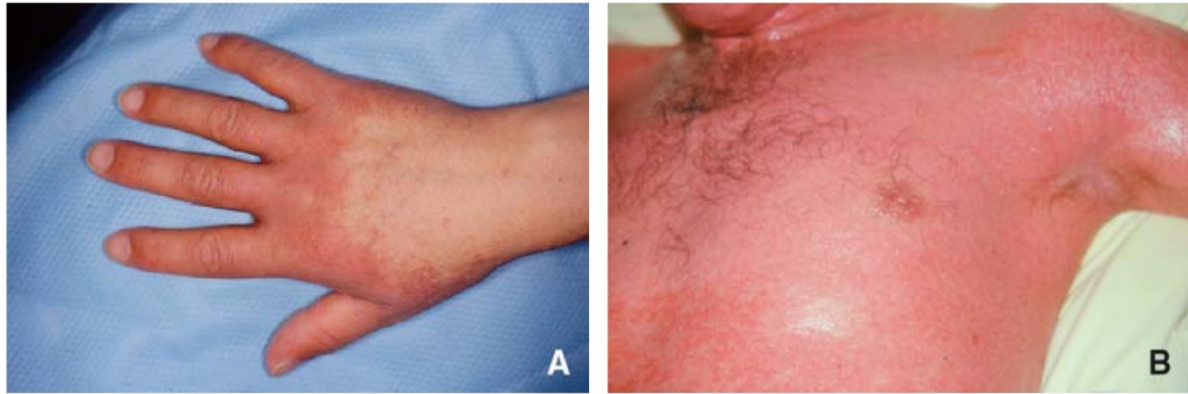


Figure n° 16 : Maladie du greffon contre l'hôte cutanée
grade 1 (A), grade 4 (B) [136]

▪ **Prise en charge métabolique, nutritionnelle et hygiénodiététique**

Les complications métaboliques et nutritionnelles sont fréquentes et résultent de l'ensemble des complications décrites ci dessus. Une nutrition parentérale doit être instaurée en cas de mucite limitant l'alimentation orale, de GVH digestive ou de dénutrition. Une vitaminothérapie et des oligoéléments doivent être associés de façon systématique (K, B1, B6, PP, B9, C, D en particulier). La surveillance et le traitement d'une HTA ou d'un diabète sont essentiels pour limiter leurs complications. L'albuminémie est un marqueur sensible de l'état nutritionnel, notamment en cas de GVH digestive limitant l'absorption.

Pendant la période d'hospitalisation, un ionogramme sanguin et un dosage de la créatinine et de l'urée doit être réalisé quotidiennement ; phosphorémie, calcémie et magnésémie une à deux fois par semaine, et quotidiennement en cas de tubulopathie (Ambisome® et Foscavir® en

particulier) (Tableau VIII). Le bilan hépatique doit être surveillé au moins deux fois par semaine.

Le diagnostic de GVH et l'introduction d'une corticothérapie doivent être associés à des mesures de dépistage et de prévention des infections (CMV, EBV, infections fongiques) et des complications métaboliques.

Les règles hygiénodietétiques pendant la période d'hospitalisation se sont beaucoup modifiées au cours des dix dernières années. Si certains dispositifs sont appliqués dans toutes les unités (flux laminaires et/ou unité en pression positive pour éviter les contaminations par des spores fongiques, évictions d'aliments à risque de contaminations bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires), la majorité des mesures de protection ont été allégées. Cette évolution a été favorisée par l'allègement des conditionnements mais aussi l'absence de données objectives en faveur d'un bénéfice des règles strictes. Les décontaminations digestives, les isolements stricts (matériel exclusivement stérile), la stérilisation de l'alimentation ont ainsi été le plus souvent abandonnés ou allégés. Pendant l'hospitalisation, il est admis que le port du masque, le lavage hydroalcoolique des mains sont nécessaires pour les soignants et les familles, de même qu'une alimentation propre et l'éviction des aliments à risque, l'utilisation d'eau minérale en bouteille. Le linge doit être en coton lavable à 60 °C et changé tous les jours. Les autres mesures sont dépendantes des habitudes de chaque service.

▪ **Retour à domicile**

Le retour à domicile est proposé une fois la reconstitution myéloïde obtenue (besoins transfusionnels compatibles avec des transfusions en externe [hôpital de jour]), équilibre du traitement immunosuppresseur et des prophylaxies prises par voie orale, en l'absence de GVH aiguë, ou si cette dernière est bien contrôlée, et en l'absence d'infection évolutive. Une sortie

en soins de suite est une alternative fréquente. Les consignes à respecter à domicile doivent être expliquées à plusieurs reprises aux patients.

- **Alimentation à domicile**

La règle générale est au bon sens ! Le lavage des mains, des ustensiles, du plan de travail et du réfrigérateur sont essentiels. Le lave-vaisselle est à préférer au lavage à la main. Les fruits et légumes doivent être pelés et lavés. La viande et la charcuterie cuite doivent être achetées sous vide (non manipulées par le commerçant) et consommées le jour de leur ouverture. Tout ce qui est bien cuit est autorisé. Les plats doivent être consommés le jour de leur fabrication. Les surgelés doivent être cuits au four à 200 °C et la chaîne du froid respectée. Les produits UHT sont tous autorisés. L'eau du robinet consommée sans délai est autorisée ; les bouteilles d'eau minérale sont à consommer le jour de leur ouverture. Les glaces à l'eau sont autorisées. L'alcool est déconseillé du fait des interactions médicamenteuses.

Les aliments interdits sont les crustacés, les poissons et les viandes fumés ou crus, les fromages au lait cru, fermenté ou à moisissures, le poivre, les noisettes, les abats, le pamplemousse (interactions médicamenteuses), les produits fermentés en général.

Les repas au restaurant et les plats de traiteurs sont contre- indiqués en l'absence de certitude quant au respect de ces règles.

En cas de corticothérapie, une alimentation pauvre en sucre rapide et en sel doit être respectée.

- **Observance**

L'observance est fondamentale (immunosuppresseurs et prophylaxies anti-infectieuses) ; le rapport bénéfice/risque doit être expliqué afin d'éviter les arrêts intempestifs. Les patients doivent être sensibilisés sur la nécessité de contacter le service de greffe immédiatement et exclusivement en cas de nouveaux symptômes et notamment de fièvre.

- **Vie en communauté, sorties et consultations en milieu hospitalier**

Au cours des trois premiers mois, les lieux publics de grande affluence et confinés doivent être évités (transmission aéroportée d'agents infectieux). À l'hôpital, le port d'un masque est recommandé.

À domicile, l'entourage ou le patient doit porter un masque en cas de symptômes infectieux ou de contagion. Le lavage des mains répété est lui aussi impératif. Les couverts, les objets de toilette doivent être individuels et changés régulièrement. Le linge de toilette doit être changé quotidiennement.

- ❖ **Suivi en hôpital de jour pendant les 100 premiers jours**

Au cours des trois premiers mois (ou plus si nécessaire), le patient sera vu de façon hebdomadaire en hôpital de jour (HDJ) afin de s'assurer de l'absence de complications hématologiques, infectieuses, métaboliques, et de rechercher une GVH puis de réaliser si nécessaire des transfusions. Les examens réalisés de façon systématique pendant cette période et leur fréquence sont détaillés dans le Tableau VIII.

- **Chimérisme et reconstitution immunologique**

Le suivi du chimérisme sanguin est le plus souvent réalisé systématiquement à j30 et à j100. L'étude en PCR quantitative des microsatellites est la technique la plus utilisée actuellement. L'étude du chimérisme dans des sous-populations triées ($CD3^+/CD3^-$ par exemple) permet d'augmenter la sensibilité de cette technique.

Il existe peu de recommandations quant au bénéfice à répéter systématiquement cet examen après j100 ; en cas de rechute ou d'apparition de cytopénies, il est essentiel pour guider la prise en charge.

- **Décroissance de l'immunosuppression**

En l'absence de réaction du GVH, ou de rechute, la décroissance de l'immunosuppression est débutée à j100 pour un arrêt complet entre six et 12 mois postgreffe selon la pathologie. En cas de rechute précoce, l'immunosuppression est le plus souvent arrêtée sur une courte période (une à quatre semaines) en l'absence de GVH significative.

- **Dépistage et prise en charge de la GVH chronique**

Une GVH chronique survient chez 30 à 60 % des patients, concomitamment (*overlap syndrome*) ou au décours d'une GVH aiguë ou de novo. Le diagnostic de GVH chronique est posé devant la nature des atteintes et non le délai de survenue. Les principales atteintes sont cutanées, muqueuses (oculaires, stomatologiques et digestives hautes, gynécologiques), pulmonaires, musculosquelettiques [149].

Le dépistage de la GVH chronique doit être systématique à chaque consultation. Les atteintes gynécologiques doivent être recherchées systématiquement à trois mois et un an par un examen gynécologique spécialisé et en cas d'atteinte cutanéomuqueuse. Tous les organes peuvent être touchés. En dehors d'une atteinte légère (score du National Institutes of Health) pour laquelle une abstention thérapeutique ou un traitement topique peuvent être proposés, en cas de symptômes les atteintes modérées à sévères imposent la reprise d'une immunosuppression par voie systémique.

L'association d'une corticothérapie à 1 mg/kg à un anticalcineurine est recommandée en première intention. La PCE peut être proposée précocement, notamment en cas d'atteinte cutanée prédominante. Un délai de quatre à six semaines doit être respecté avant modification du traitement, sauf en cas d'aggravation manifeste après 15 jours. Les traitements de deuxième ligne doivent faire l'objet d'une discussion collégiale et d'une évaluation multi-organes. La GVH chronique tend à s'éteindre avec le temps, mais 15 % des patients présenteront une forme sévère persistante. Trente pour cent des patients atteints de GVH chronique décéderont essentiellement de complications infectieuses et immunologiques.

- **Prévention et dépistage des complications infectieuses**

La prévention des complications infectieuses implique l'éducation du patient (évitement des situations à risque, consultation immédiate en cas de symptômes infectieux, et prise régulière des anti-infectieux préventifs), le dépistage des infections (PCR CMV, EBV et antigénémie aspergillaire) en cas de réaction du GVH nécessitant une corticothérapie et le début d'un programme vaccinal trois à six mois après la greffe (Tableau VIII). En cas d'infections ORL et pulmonaires à répétition et d'hypogammaglobulinémie, une substitution en immunoglobulines pourra être proposée au cas par cas. Son intérêt doit être réévalué régulièrement.

- **Règles hygiénodietétiques**

L'allègement progressif des restrictions hygiénodietétiques dépendra du niveau d'immunosuppression et de la survenue d'une GVH chronique. Le retour à un mode de vie normal pourra se faire après six mois en l'absence de complications.

Ces règles sont le plus souvent élargies progressivement afin de ne pas exposer le patient à des complications. La survenue d'une GVH chronique peut se faire tardivement (parfois plusieurs années après la greffe), nécessitant dès lors des mesures de protection particulières.

- **Prise en charge psychologique**

Le retentissement psychologique de l'allogreffe est toujours important même s'il varie considérablement d'un patient à l'autre et en fonction des complications postgreffe. Une perte de confiance est fréquente et s'associe à une anxiété importante vis-à-vis de la reprise des activités de la vie quotidienne même banales. Les explications données avant la greffe et au fur et à mesure de cette dernière permettent de réduire ces phénomènes d'anxiété liés à l'incompréhension face à des situations imprévues. Un syndrome dépressif est fréquent, en particulier en cas d'hospitalisations prolongées ou multiples, et doit être pris en charge par un soutien psychologique et éventuellement des traitements psychotropes. Une prise en charge psychologique spécialisée doit être proposée dès le début de la greffe pour le patient ainsi que son entourage (famille et donneur géno-identique).

- **Reprise d'une activité scolaire et des activités réactives**

En l'absence de complications, l'activité scolaire pourra être reprise six à 12 mois après la greffe selon l'état général du patient. Une reprise à temps partiel est conseillée afin de permettre au patient de se réhabituer physiquement et psychologiquement.

Les activités récréatives pourront être reprises rapidement si elles n'exposent pas à des risques traumatiques (chocs) ou infectieux trop importants. Celles-ci sont importantes pour permettre au patient de se recentrer sur sa vie personnelle et être capable de mettre la greffe et la maladie sous-jacente de côté. Pendant la première année, les piscines et autres lieux propices à la prolifération de bactéries et champignons (vestiaires communs, saunas, etc.) sont à éviter.

❖ **Suivi à long terme (après la deuxième année)**

La prise en charge à long terme du patient allogreffé est une prise en charge multidisciplinaire coordonnée par le médecin greffeur en interaction avec le médecin traitant et des spécialistes formés à la prise en charge des patients allogreffés. Les complications à moyen et long terme justifient un suivi spécialisé tout au long de la vie.

○ **Impact de la réaction du greffon contre l'hôte**

Une GVH chronique peut survenir ou se réactiver plusieurs années après la greffe. La survenue d'une GVH chronique augmente le risque de complications retardées du fait des lésions tissulaires mais aussi du déficit immunitaire prolongé, de la dose cumulée de corticoïdes et autres immunosuppresseurs reçus [150]. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi rapproché.

○ **Infections**

Si le risque infectieux est le plus élevé pendant la première année et tant qu'un traitement immunosuppresseur est nécessaire, ce dernier persiste à distance de la greffe. Dans certains cas, le risque d'infections à germes encapsulés (pneumocoque et *Haemophilus*) justifie la poursuite tout au long

de la vie d'une prophylaxie adéquate (arrêt après cinq ans sinon). Le valaciclovir est en général arrêté à l'arrêt des immunosuppresseurs et la prophylaxie antipneumocystose lorsque le compte de lymphocytes T CD4 est supérieur à 0,4 G/l. Le calendrier vaccinal doit être mis à jour régulièrement. Les vaccins vivants restent contre-indiqués à distance de la greffe (Tableau IX).

○ **Complications endocriniennes**

Une hypothyroïdie est observée chez 20 à 40 % des allogreffés parfois plus de 20 ans après la greffe. Le mécanisme peut être central ou périphérique. Un dépistage doit être réalisé tous les deux ans. En cas d'hypothyroïdie centrale, un panhypopituitarisme doit être recherché. Une insuffisance surrénalienne est observée chez plus de 10 % des patients [150]. À cinq ans, l'IC du diabète est d'environ 20 %.

Une dyslipidémie est fréquente et doit être recherchée régulièrement et traitée selon les autres facteurs de risque cardiovasculaires compte tenu de la mortalité cardiovasculaire élevée chez ces patients.

○ **Complications cardiovasculaires**

La mortalité cardiovasculaire [151]

Est plus élevée après greffe par rapport à la population générale du fait du cumul des facteurs de risque (surrisque de 2-3 au cours des dix premières années) : Diabète (corticoïdes et immunosuppresseurs), dyslipidémie, HTA (deux tiers des patients à un an et 15 à 50 % à long terme), insuffisance rénale chronique, surcharge martiale. Une échographie cardiaque est en général réalisée à distance de la greffe et doit être associée à une épreuve d'effort en cas de facteurs de risque additionnels ou de signes cliniques.

- **Complications respiratoires** [152]

Les complications respiratoires après allogreffe incluent des complications infectieuses et non infectieuses. Ces dernières apparaissent le plus souvent dans les premières années qui suivent la greffe. La réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) à trois mois et 12 mois permet le plus souvent de dépister ces complications et d'initier un suivi spécialisé. L'interrogatoire est par la suite essentiel pour guider la réalisation d'examens complémentaires. Une radiographie thoracique est recommandée tous les deux à cinq ans bien qu'il n'y ait pas de données objectives. Le poumon est le site d'infection le plus fréquent ; les vaccinations, les prophylaxies anti-infectieuses et, en prophylaxie secondaire, les immunoglobulines intraveineuses sont essentielles pour éviter le développement de pathologies pulmonaires (dilatation des bronches notamment).

- **Complications rénales**

Une insuffisance rénale légère à sévère est fréquente après allogreffe. Une prise en charge spécialisée précoce est recommandée.

- **Cancers secondaires**

Le risque relatif de cancers justifie à long terme le suivi des patients allogreffés quelles que soient les complications observées après la greffe. Les cancers les plus fréquents sont les cancers de la langue et des glandes salivaires, de la thyroïde, du système nerveux central (SNC), de la peau (mélanome), des os et des tissus mous. Les cancers stomatologiques doivent être dépistés de façon régulière en cas de GVH chronique muqueuse ou de maladie prédisposant (Fanconi, dyskératose congénitale et autres maladies cassantes).

○ **Complications ophtalmologiques**

Les principales complications ophtalmologiques observées chez les patients allogreffés sont un syndrome sec, une cataracte favorisée par la corticothérapie, une GVH chronique responsable d'une kératoconjonctivite parfois sévère (Tableau VIII).

○ **Complications stomatologiques**

Un syndrome sec buccal est observé de façon transitoire ou définitive chez 70 % des patients [153]. Ce syndrome favorise les caries et la gingivite qui favorisent à leur tour la GVH. Une hygiène buccodentaire rigoureuse et un suivi stomatologique sont essentiels. Les bains de bouche, le brossage des dents avec une brosse chirurgicale et les traitements locaux en cas de GVH symptomatique sont les principales mesures thérapeutiques. En cas de lésions érosives, une surinfection herpétique doit être recherchée et prévenue. Le risque élevé de cancers stomatologiques impose une surveillance régulière par le médecin greffeur et un avis spécialisé en cas de lésions suspectes. Le tabac doit être proscrit chez ces patients.

Tableau VIII : Examens recommandés au cours du suivi du patient allogreffé en fonction du délai depuis la greffe en l'absence de complications particulières.

Hospitalisation postgreffe ou réhospitalisation pour GvH aiguë	Quotidien	Deux fois par semaine	Une fois par semaine	Ponctuellement ou sur point d'appel
	Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, NFS, hémoculture si corticothérapie	ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, CRP, albumine, PCR CMV, antigène aspergillaire	TP, TCA, fibrinogène, hémoculture en l'absence de corticothérapie, ECBU, PCR EBV et toxoplasmose, examen bactériologique des selles avec BMR, RP	Dosage Ig/EPP, PCR ADV, HHV-6, VZV, HSV, examen virologique et parasitologique des selles, aspiration nasopharyngée
Jusqu'à j100	Une fois par semaine NFS, ionogramme sanguin, ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, CRP, albumine, hémoculture, PCR CMV, EBV, toxoplasmose, antigène aspergillaire	Une fois par mois, sur point d'appel EPP ou dosage Ig, TP, TCA, fibrinogène, PCR ADV, HHV-6, ECBC, ECBU, aspiration nasopharyngée, radiographie pulmonaire	À j100 Chimérisme Évaluation de l'hémapathie sous-jacente NFS Fer sérique, ferritinémie Lymphocytes Bilan biochimique avec EPP Bilan lipidique ETT EFR Consultation ophtalmologique Consultation gynécologique Radiographie pulmonaire T3L, T4L, TSHus Bilan hormonal	
De j100 à j360	Au moins mensuel NFS, ionogramme sanguin, BHC, hémostase, CRP, albumine	Tous les trois mois Évaluation de l'hémapathie sous-jacente, EPP, phénotypage lymphocytaire T	À j360 Chimérisme Évaluation de l'hémapathie sous-jacente Ferritinémie ETT EFR Consultation ophtalmologique Consultation gynécologique et examen des OGE chez l'homme Radiographie pulmonaire T3L, T4L, TSHus Bilan hormonal Bilan biochimique avec EPP Bilan lipidique	
Après un an	Tous les 3, 6 ou 12 mois selon le délai et la pathologie NFS, bilan biochimique avec EPP, bilan lipidique, bilan hémostase Évaluation de la maladie sous-jacente Interrogatoire à la recherche de symptômes de complications tardives Tous les 24 mois : bilan thyroïdien. Radiographie pulmonaire			

GvH : réaction du greffon contre l'hôte ; NFS : numération formule sanguine ; BHC : bilan hépatique complet ; PCR : *polymerase chain reaction* ; CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; Ig : immunoglobulines ; EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques ; RP : radiographie pulmonaire ; ADV : adénovirus ; HHV-6 : herpès virus humain de type 6 ; VZV : virus varicelle zona ; HSV : herpès virus humain ; ETT : échographie cardiaque transthoracique ; EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; OGE : organes génitaux externes ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activée ; TSHus : thyroïdostimuline ultrasensible ; ECBC : examen cytobactériologique des crachats ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; GGT : gamma-glutamyl transpeptidase ; PAL : phosphatase alcaline leucocytaire ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; CRP : protéine C réactive.

Tableau IX : Calendrier des vaccinations recommandées chez le patient allogreffés (*recommandations de la Haute Autorité de santé*).

Germe(s)	Vaccin	Calendrier et recommandations
Pneumocoque	Vaccin conjugué 13 valences	Trois injections à un mois d'intervalle à partir du 3 ^e mois postgreffe
Haemophilus b.,	Vaccin polysidique non conjugué 23 valences	Une injection 12 mois après le vaccin conjugué puis tous les cinq ans
Diphtérie, tétanos, poliomyélite, Coqueluche	Vaccin pentavalent incluant le vaccin inactivé de la poliomyélite	Trois injections à un mois d'intervalle à partir du 3 ^e mois postgreffe puis tous les cinq à dix ans
Grippe	Vaccins inactivés	Une injection annuelle au début de la période d'endémie à partir du 3 ^e mois postgreffe
Méningocoque ^a	Monovalent sérotype C	Deux injections à un mois à partir du 12 ^e mois
	Tétravalent sérotype A, C, W135, Y	Une injection au moins un mois après le monovalent
Hépatite B	Vaccins antigéniques recombinants	Une injection à six, sept et huit mois après la greffe, selon le risque de contamination
Rougeole, oreillons, rubéole ^a	Vaccins vivants atténués combines	Après le 24 ^e mois, en l'absence d'immunosuppression et de GvH, deux injections à deux mois d'intervalle, chez les sujets à risque
Fièvre jaune ^a	Vaccin vivant atténué	Contre-indiqué sauf exception après avis hématologique et infectieux à partir du 24 ^e mois postgreffe en l'absence d'immunosuppression et de GvH
Tuberculose	BCG, vaccin vivant atténué	Contre-indiqué à vie

GvH : réaction du greffon contre l'hôte ; BCG : bacille de Calmette et Guérin.

^a Vaccins recommandés uniquement chez les sujets à risque

*FACTEURS
PRONOSTIQUES*

X-FACTEURS PRONOSTIQUES :

Le pronostic des aplasies médullaires est fonction de plusieurs facteurs [154].

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:

- Une neutropénie inférieure à 500/mm³ est un argument péjoratif.
- La conservation totale d'une lignée est un argument favorable.

4- La richesse médullaire: Est appréciée sur:

- Surtout, le chiffre absolu des réticulocytes
- La densité cellulaire sur le frottis
- Aspect de la biopsie médullaire

5- L'étiologie:

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

- Hépatotoxicité
- Trouble de la croissance mais non important à l'âge adulte
- Anomalies morphologiques et sexuelles chez la fille
- Tumeurs hépatiques bénignes ou maligne. Donc une échographie hépatique est à demander systématiquement au cours du traitement.

*EVOLUTION ET SURVIE
EN FONCTION
DU TRAITEMENT REÇU*

XI-EVOLUTION ET SURVIE EN FONCTION DU TRAITEMENT RECU :

La réponse complète est définie chez tous les patients par l'indépendance transfusionnelle associée à un taux de granulocytes supérieur à $1500/\text{mm}^3$, un taux de plaquettes supérieur à $150\,000/\text{mm}^3$ et un taux d'hémoglobine supérieur à 11g/dL . (tous les critères doivent être présents)

La réponse partielle est définie, pour les patients ayant une aplasie médullaire sévère, par l'indépendance transfusionnelle associée à l'absence de critère d'aplasie médullaire sévère.

Pour les patients avec une aplasie médullaire non sévère la réponse partielle est définie comme l'indépendance transfusionnelle associée à un taux de granulocytes supérieur à $1000/\text{mm}^3$, un taux de plaquettes supérieur à $30000/\text{mm}^3$ et un taux d'hémoglobine supérieur à 8 g /dL.(tous ces critères doivent être présents.)

Le besoin en transfusions définit l'échec.

La rechute est définie comme la nécessité de transfuser à nouveau le patient en concentrés plaquettaires ou en concentrés de globules rouges après indépendance transfusionnelle [155].

La survie est diminuée d'autant plus que le délai est important entre le diagnostic et l'allogreffe [156,157].

La survie actuelle après allogreffe médullaire génoidentique est excellente, estimée selon les études de 90 à 97% à 5 ans [157-162].

La mortalité importante chez les patients traités par SAL et ciclosporine pourrait s'expliquer par un fort taux d'échec à 6 mois [155].

En effet la réponse à 6 mois est significativement meilleure chez les patients allogreffés par rapport aux patients traités par SAL-ciclosporine ou par SAL ou ciclosporine en monothérapie (respectivement 87, 6%, 53,8% et 16,6%) [155].

100% des patients allogreffés répondeurs à 6 mois sont restés répondeurs (87,5% de réponse complète 12,5% de réponse partielle) sans rechute.

75 % des patients en échec à 6 mois après traitement par SAL et ciclosporine pour aplasie médullaire sévère n'ont jamais répondu, et un tiers d'entre eux sont décédés. 77,7% des patients qui ont répondu à 6 mois n'ont jamais rechuté et sont vivants aux dernières nouvelles [155].

Après allogreffe médullaire, on ne constate pas de rechute ni de myélodysplasie alors qu'après traitement immunosuppresseur, on observe 5% de myélodysplasie et une incidence cumulée de rechute à 4 ans du traitement initial de 20 % [155].

Le rejet de greffe est de 10% en moyenne. Le taux de GVH aiguë est de 15 à 20 % et le taux de GVH chronique 20 à 50% [157, 161, 163].

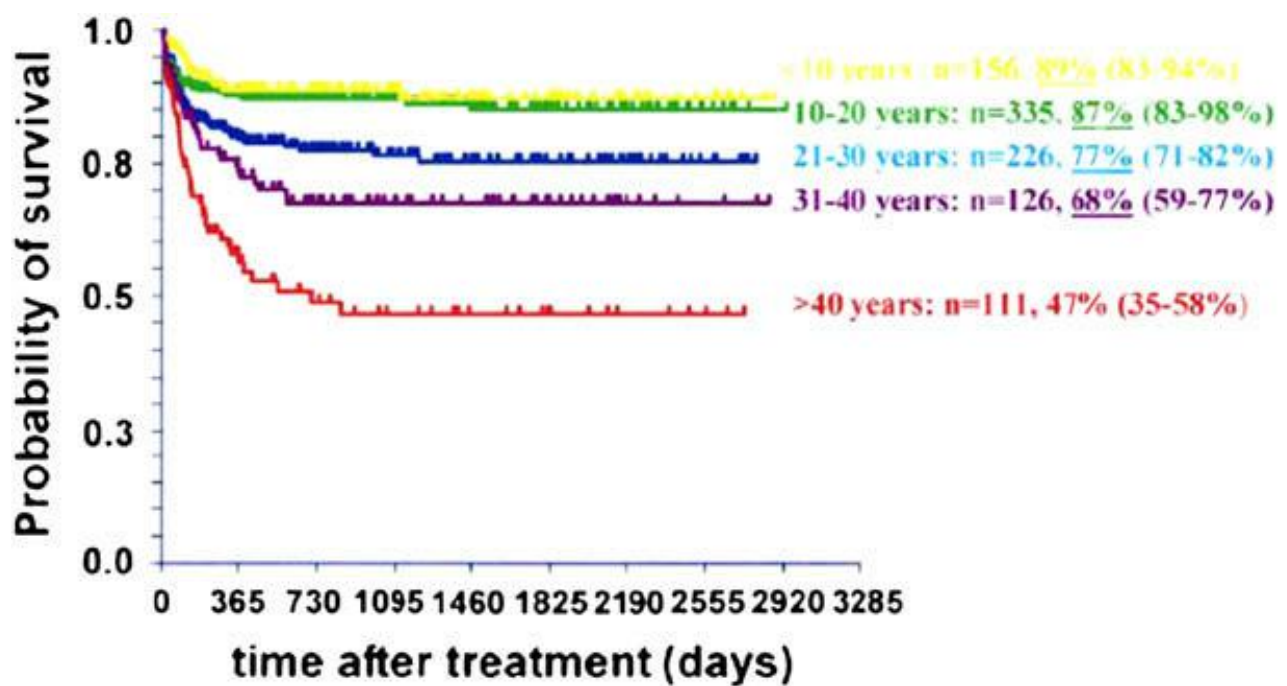


Figure n°17 : Survie après transplantation de moelle osseuse à partir d'un donneur HLA identique et en fonction de l'âge au moment de la transplantation

STRATEGIES
THERAPEUTIQUES

XII-STRATEGIES THERAPEUTIQUES :

Il est fondamental de garder d'emblée à l'esprit que la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'AM comprend plusieurs éléments.

Les mesures symptomatiques (transfusions ou antibiothérapie) sont des mesures d'urgence.

L'allogreffe est le seul traitement réellement curatif de l'AM.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue le seul traitement étiopathogénique des aplasies médullaires constitutionnelles [1].

Le choix entre immunosuppression et greffe est fonction :

- De l'existence ou non d'un donneur HLA géno-identique (de la fratrie), dont la probabilité globale est de 25 % ;
- De la gravité de la maladie (sévère, voire très sévère, versus non sévère, selon les critères internationaux) ;
- De l'âge du patient, et l'on oppose l'enfant à l'adulte jeune (40–45 ans) et à l'adulte de plus de 45 ans.

Compte tenu de ces remarques, on peut résumer les options thérapeutiques comme suit [164] :

Une fois l'hypothèse d'une aplasie médullaire constitutionnelle écartée, le traitement repose, soit sur une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), soit sur un traitement immunosuppresseur. Pour les patients âgés de 40 ans ou moins et ayant un donneur géno-identique dans la fratrie, le traitement de référence est l'allogreffe de CSH en urgence (dans les 100 jours qui suivent le diagnostic) [165]. Pour les patients n'ayant pas de donneur compatible dans la

fratrie ou plus âgés, le traitement initial repose sur l'association sérum anti-lymphocytaire (SAL) de cheval et ciclosporine (CSA). Les traitements de deuxième ligne en cas d'échec ou de rechute après traitement par SAL et CSA consistent en une allogreffe de CSH non apparentée chez les sujets jeunes ou en une deuxième cure de SAL CSA, des androgènes ou de l'eltrombopag, chez les malades plus âgés ou ne disposant pas de donneur non apparenté compatible. Les greffes alternatives (cordons, haplo-identiques ou 9/10) ou les greffes non apparentées en première ligne doivent rester du domaine de la recherche [166].

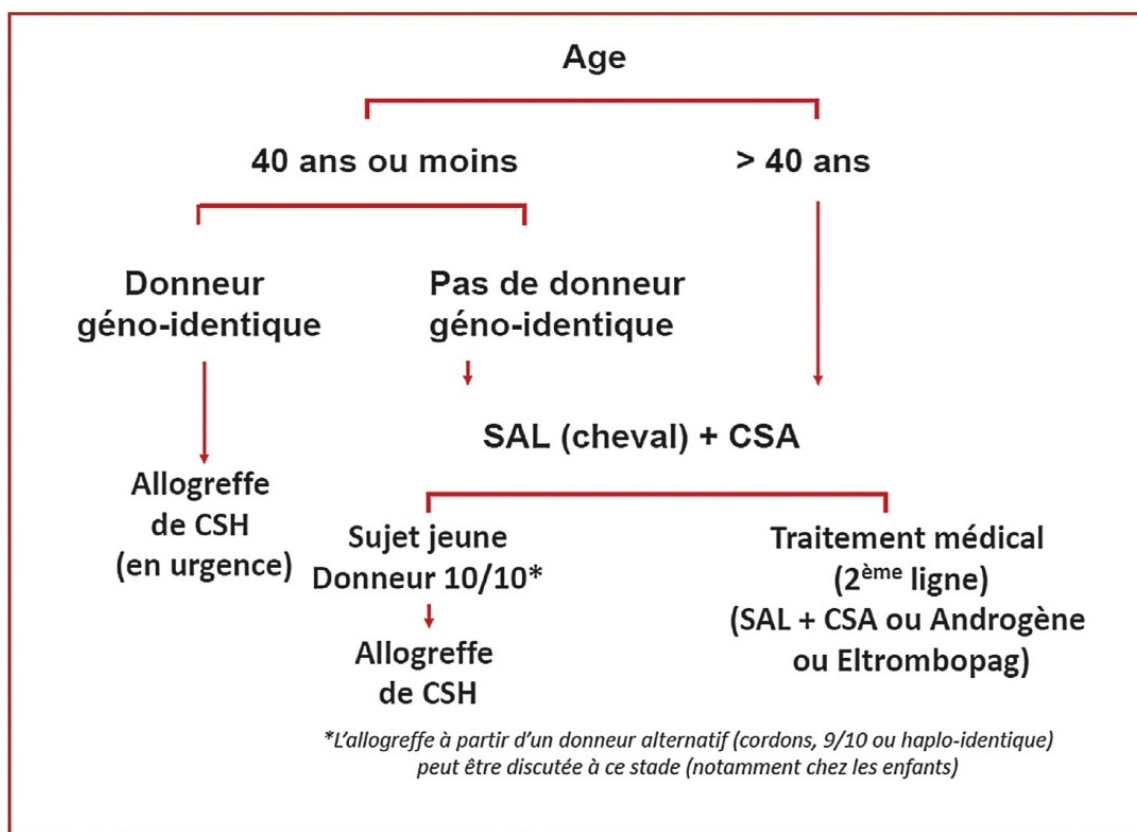


Figure n°18 : Algorithme de prise en charge de l'aplasie médullaire idiopathique en 2015. SAL : sérum anti-lymphocytaire ; CSA : ciclosporine ; CSH : cellules souches hématopoïétiques [166].

PRESENTATIONS
DE NOS 3 OBSERVATIONS

XIII. PRESENTATIONS DE NOS 3 OBSERVATIONS

1-Matériels et méthodes :

Depuis 2007 et sur une période de 10 ans (jusqu'à 2017) 18 cas d'aplasies médullaires ont été répertoriés au service de pédiatrie à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, 7 cas d'aplasies médullaires constitutionnelles (anémie de Fanconi) dont 4 sont décédés, 3 cas d'aplasies médullaires acquises tous décédés, 8 cas d'aplasies médullaires idiopathiques dont 4 sont décédés.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers de patients hospitalisés dans le service de pédiatrie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat et des comptes rendus d'hospitalisation et de suivie dans les centres de greffes de moelle osseuse à l'étranger.

Nous allons étudiés dans ce travail les 3 cas d'aplasies médullaires (une Anémie de Fanconi et 2 cas d'aplasies médullaire idiopathiques) qui ont bénéficiés d'une allogreffe de moelle osseuse, la première patiente a été hospitalisée en 2006, le deuxième patient en 2011 et le troisième en 2013.

Les informations sélectionnées concernaient la période allant du diagnostic au mois de Septembre 2017.

OBSERVATIONS :

Observation n°1 :

IDENTITE :

Enfant B .Y, de sexe féminin née le 28/09/1995, âgée de 10 ans 9 mois le jour de son admission (13/06/2006), deuxième d'une fratrie de 2, habitant Rabat, mutualiste des Forces Armées Royales.

MOTIF D'HOSPITALISATION :

Anémie de Fanconi

ANTECEDENTS :

❖ Personnels :

- Y est issue d'une grossesse bien suivie, menée à terme, accouchement par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Les paramètres anthropométriques à la naissance étaient : Poids de 3500 g, Taille de 50 cm et un périmètre crânien de 35 cm.
- Vaccination : vaccination est à jour selon le programme national d'immunisation.
- Développement psychomoteur : normal
- Développement staturo-pondéral : normal
- Pas de notion d'allergie, de prise médicamenteuse ni de toxiques
- Pas de notion d'hospitalisations antérieures ni d'interventions chirurgicales

❖ Familiaux :

- Parents non consanguins, bien portants
- Sœur âgée de 15 ans bien portante
- Pas d'ATCD familiaux d'hémopathie
- Il n'y a pas de notion de maladies héréditaires dans la famille et pas de notion de cas similaire dans la famille.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le début de la symptomatologie remonte au mois de Novembre 2005 par un syndrome anémique (asthénie, tachycardie, pâleur cutanéomuqueuse), un syndrome hémorragique (un purpura diffus, lésions ecchymotiques au niveau des membres), le tout évoluant dans un contexte apyrétique et d'altération de l'état général.

Hospitalisée du 22/12/05 au 26/12/05 dans une structure privée où un bilan sanguin a été réalisé indiquant une transfusion urgente par 2 culots globulaires. Puis elle a été transférée à l'Hôpital d'Enfant de Rabat (HER) pour suite des explorations.

EXAMEN CLINIQUE :

Examen clinique au service d'hématologie oncologie-pédiatrique HER:

- Poids et taille à (-1DS)
- Dysmorphie faciale : visage triangulaire avec des traits fins et un petit menton pointu, une discrète microcéphalie, un hypotélorisme, le pouce gauche est bifide (Figure n°19).
- Tache café au lait au niveau du dos

- Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

BILANS PARACLINIQUES :

-Hémogramme initial avant transfusion: pancytopénie avec globules blancs à $1500/\text{mm}^3$ dont 1020 lymphocytes et 375 polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles : $15/\text{mm}^3$, polynucléaires basophiles : $15/\text{mm}^3$, monocytes : $75/\text{mm}^3$. Hémoglobine : 3,5 g/dl. Volume globulaire moyen : 110 fl, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine : 31,8 g/100 ml. Plaquettes : $14000/\text{mm}^3$

- Protéine C- Réactive: 2 mg/l, Examen cyto bactériologique des urines stérile, il n'y a pas de perturbation hydro électrolytique ni d'enzymes hépatiques, la fonction rénale est normale.
- Myélogramme: aspect de moelle myélodysplasique
- BOM : cellularité fortement diminuée
- Analyse cytogénétique : caryotype métaphasique = 46, XX avec une grande instabilité chromosomique après culture sous Mitomycine C en comparaison avec un témoin normal
- Sérologie HIV 1 et 2 négative, CMV Ig M négative, Anticorps anti HVC négative, Antigène HBs négative
- Bilan malformatif :
 - Radiographie du thorax: normale
 - Radiographie de l'avant bras face et profile n'as pas retrouvé d'agénésie ou d'aplasie radiale.
 - Radiographie de la main gauche: bifidité du pouce (Figure n° 19)

- Echographie abdomino-pelvienne: normale
 - Echographie cardiaque: normale
- Le typage HLA réalisé chez Y et sa sœur n'a pas trouvé de compatibilité.
 - Groupage sanguin : B Rhésus positif
 - Y a reçue au cours de son suivie à l'Hôpital d'Enfant de Rabat du 22/12/05 au 13/06/06 3 transfusions de culots globulaires (Décembre 2005, Mars 2006, Mai 2006).
 - Elle a été transférée dans notre formation le 13/06/2006 pour suite de la prise en charge d'une anémie de Fanconi.



Dysmorphie faciale

Bifidité du pouce

Figure n° 19 : Dysmorphie faciale et bifidité du pouce

EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION le 13/06/06 :

- Enfant en assez bon état général, apyrétique, conjonctives légèrement décolorées, poids de 27 kg (-1DS) pour une taille de 135 cm (-1DS), la tension artérielle mesurée à 105 / 60 mmHg
- Syndrome dysmorphique typique de maladie de Fanconi
- Il n'y a pas de syndrome hémorragique, il n'y a pas de syndrome tumoral.
- Examen cutané : une tache café au lait sur le dos
- Etat pubertaire : Pilosité pubienne : P2, Pilosité axillaire : P2, Sein : S2
- Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE :

- Dans l'attente d'une greffe de moelle osseuse qui est le seul traitement curatif de la maladie de Fanconi. Y a bénéficiée d'un support transfusionnel par des culots globulaires mensuellement.
- Elle a eu ses ménarches, en janvier 2007 ayant nécessité une transfusion des culots globulaires et plaquettaires, et la mise sous Dydrogestérone (duphaston).
- Y a été transférée le 11/07/07 au service d'hématologie immunologie pédiatrique à l'hôpital Necker-enfants malades à Paris pour éventuelle greffe de moelle osseuse avec un donneur non apparenté.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE A NECKER :

- Un bilan pré-allogreffe de moelle osseuse protocolaire a été réalisé.
- Transfusion de culots globulaires et de plaquettes.
- Conditionnement par TBI-Fludarabine-Endoxan-SAL
- Allogreffe de moelle osseuse réalisée le 27/08/2008 avec un donneur non apparenté HLA compatible (2 ans après le diagnostic).

EVOLUTION :

Bilan biologique réalisé à J18 après allogreffe a montré :

-Hémoglobine à 10,2 g/dl, globules blancs 6300/mm³ avec polynucléaires neutrophiles à 2100/mm³, réticulocytes à 125000/mm³, plaquettes à 43000/mm³

-L'évolution a été marquée:

- L'apparition d'une oesophagite ulcérée et une gastrite pétéchiale, probablement secondaires à une infection par le CMV (PCR négative sur tissus mais effet cytopathogène mis en évidence en histologie)
- L'apparition de 3 polypes laryngés avec absence de signe de malignité, 3 interventions successives ont permis l'éradication de ces polypes.
- Une hyperferritinémie ayant nécessité des saignées répétées.

-La rémission était par la suite complète sans rechute et sans échec attestée par un hémogramme qui a montré à 6 mois : hémoglobine à 11 g/dl, globules blancs à 4200/mm³ avec polynucléaires neutrophiles à 1100/mm³, réticulocytes à 228000/mm³, plaquettes à 150000/mm³.

Et aux dernières nouvelles 04/09/2017 : hémoglobine à 13 g/dl, globules blancs $6600/\text{mm}^3$ avec polynucléaires neutrophiles à $1900/\text{mm}^3$, plaquettes à $177000/\text{mm}^3$.

Y âgée actuellement de 22 ans, elle est étudiante à la faculté, en bonne santé.

Observation n°2

IDENTITE :

Enfant S .B de sexe masculin, né le 27/03/2007, âgé de 4 ans le jour de son admission le 29/01/2011, dernier d'une fratrie de 4, habitant Rabat, mutualiste des Forces Armées Royales.

MOTIF D'HOSPITALISATION :

Prise en charge d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux

ANTECEDENTS :

❖ Personnels :

Naissance à terme avec bonne adaptation à la vie extra-utérine, poids de naissance de 3300g. Vacciné selon le programme national d'immunisation. Le développement psychomoteur et staturo-pondéral est correct. On ne note pas de notion de prise médicamenteuse ni de toxique.

❖ Familiaux :

- Parents non consanguins, bien portants
- Fratries : sœur âgée de 21 ans et 2 frères âgés respectivement de 16 et 19 ans bien portants
- Il n'y a pas de cas similaire dans la famille ni de cas de maladie auto-immune, de néoplasie ou de déficit immunitaire.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le début de la maladie remonte à un mois avant son admission par l'installation d'une pâleur cutanéomuqueuse d'aggravation progressive, associée à un syndrome hémorragique fait d'épistaxis et d'ecchymose et d'hématurie, le tout évoluant dans un contexte apyrétique, d'asthénie et d'altération de l'état général.

Le diagnostic d'une pancytopenie a été posé à Agadir, il a été transfusé en culots globulaires et plaquettaires, puis adressé à l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat pour complément de prise en charge.

EXAMEN CLINIQUE:

Enfant en assez bon état général, apyrétique, conjonctives légèrement décolorées. Poids de 16 kg (M), Taille : 102 cm (M), la tension artérielle mesurée 100/65 mmHg.

- L'examen cardiovasculaire ainsi que l'examen pleuropulmonaire sont normaux.
- L'examen de l'abdomen : Abdomen souple, sans hépatomégalie ni de splénomégalie. Les aires ganglionnaires périphériques sont libres.
- Examen cutanéomuqueux : Taches purpuriques ecchymotiques au niveau des membres supérieurs et inférieurs associées à des hémorragies muqueuses fait de gingivorragies. Il n'y a pas de taches café au lait ni de taches achromiques.
- Examen neurologique est sans particularité.

BILANS PARACLINIQUES :

- Hémogramme initial : globules blancs : $3300/\text{mm}^3$ dont 1100 polynucléaires neutrophiles et 2000 lymphocytes, hémoglobine : 5,7 g/dl ;
VGM : 74 fl ; CCMH : 31g /dl, taux de réticulocytes à $42000/\text{mm}^3$ (Anémie normochrome normocytaire arégénérative). Le taux de plaquettes : $19000/\text{mm}^3$
- Il n'y pas de perturbation hydro électrolytiques ni d'enzymes hépatiques. La fonction rénale est normale.
- CRP à 76 mg /l
- La crase sanguine : TP 95% TCA 39s/37s
- L'hémoculture et examen cyto bactériologique des urines : stériles
- La radiographie du thorax : normale
- Le Myélogramme : cellularité désertique
- La BOM : Aspect histologique d'une aplasie médullaire
- La radiographie de l'avant bras n'a pas retrouvé d'agénésie ou d'aplasie radiale (recherche de la maladie de Fanconi).
- Caryotype sanguin avec recherche de cassures chromosomiques est normal.
- L'échographie abdominale est normale.
- Les sérologies virales :
 - Sérologie HIV 1 et 2, hépatites B et C sont négatives.
 - Anticorps anti-CMV Ig G et Ig M sont négatifs.

- Anticorps anti-EBV Ig G positif et Ig M négatifs.
- Un typage HLA a été réalisé pour B et sa fratrie a objectivé une compatibilité 10/10 avec sa sœur R âgée de 21 ans.

CONCLUSION :

B âgé de 4 ans, présente une aplasie médullaire sévère d'allure idiopathique.

TRAITEMENT :

Mise en condition, prise d'une voie veineuse périphérique, transfusion par des culots globulaires et plaquettaires.

L'enfant a présenté une neutropénie fébrile sans point d'appel infectieux évident pour laquelle il a été mis sous antibiothérapies d'évolution favorable.

Dans l'attente d'une allogreffe géno-identique, Il a été mis sous ciclosporine à la dose de 6 mg /kg/j en deux prises avec une bonne tolérance clinique et biologique.

EVOLUTION :

-Sur le plan infectieux : retour à l'apyrexie au 4^{ième} jour d'antibiothérapie. Devant la négativité des différentes hémocultures, le traitement par voie intraveineuse a été arrêté à J10.

-Sur le plan hématologique : B a reçu un support transfusionnel à 4 reprises par des culots globulaires et plaquettaires.

L'enfant a été adressé à l'Hôpital de la Timone à Marseille pour une éventuelle greffe de moelle osseuse géno-identique.

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE AU SERVICE DE
PEDIATRIE ET HEMATOLOGIE-ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE
L'HOPITAL DE LA TIMONE :**

- Un bilan pré- greffe protocolaire a été réalisé.
- Le conditionnement reposé sur du sérum anti-lymphocytaire et l'Endoxan
- L'allogreffe a été réalisé le 06/05/2011 (3 mois après le diagnostic).

- Les suites post-greffes ont été simples avec d'un point de vue hématopoïétique une sortie d'aplasie spontanée sans facteur de croissance hématopoïétique le 07/06/2011 (J 32 de la greffe). L'autonomie plaquettaire est affirmée depuis le 23/05/2011, date de la dernière transfusion plaquettaire avec un taux de plaquettes supérieur à $50\,000/\text{mm}^3$ dès le 01/06/2011. Le taux de plaquettes le 03/08/2011 était supérieur à $20\,000/\text{mm}^3$. L'hémoglobine est resté stables entre 9 et 9,5 g/dl avec des réticulocytes à $125\,000/\text{mm}^3$, la dernière transfusion de globules rouges a été réalisée le 06.06.2011.

- La rémission a été complète, sans aucune complication de type GVH, toxique ou infectieuse.

- L'hémogramme à 6 mois a montré :

Hémoglobine à 11 g/dl, globules blancs à $5200/\text{mm}^3$ avec polynucléaires neutrophiles à $4500/\text{mm}^3$, plaquettes à $227000/\text{mm}^3$

- L'hémogramme du 18/07/2017 :

Hémoglobine à 12,9 g/dl, globules blancs $4200/\text{mm}^3$ avec polynucléaires neutrophiles à $3600/\text{mm}^3$, plaquettes à $251000/\text{mm}^3$

B est âgé actuellement de 10 ans 8 mois, poursuit sa scolarité en primaire, Il est en bonne santé.

Observation n° 3 :

IDENTITE :

Enfant E.A de sexe masculin, né le 05/02/1998, âgé de 15 ans le jour de son admission le 02/10/2013, 4^{ème} d'une fratrie de 6, habitant Laayoune, mutualiste des FAR.

MOTIF D'HOSPITALISATION :

Prise en charge d'une pancytopénie.

ANTECEDENTS :

❖ Personnels :

Naissance à terme d'une grossesse non compliquée, pas de souffrance néonatale, vaccination à jour selon le programme national d'immunisation. Développement psychomoteur et staturo-pondéral normal.

❖ Familiaux :

- Notion de consanguinité 1^{er} degré.
- Parents bien portants.
- Pas d'ATCD d'hémopathie.
- Pas de cas similaires dans la famille.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le début de la symptomatologie remonte à environ 2 mois avant son hospitalisation (le 02/10/13) par l'installation d'un syndrome anémique fait de pâleur, asthénie, tachycardie et de palpitation. Le tableau s'est aggravé d'une dyspnée sans syndrome infectieux ni hémorragique, admis aux urgences de

l'Hôpital Militaire de Laayoune. Un hémogramme a été réalisé objectivant une pancytopenie avec un taux d'hémoglobine à 3,1 g/dl, globules blancs à 1580/mm³, plaquettes à 13000/mm³.

Il a bénéficié d'une transfusion de 4 culots globulaires puis référé dans notre formation pour complément de prise en charge.

L'EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION le 02/10/13 :

- Enfant en bon état général, conscient, apyrétique, conjonctives décolorées.
Poids : 45 kg (M), Taille : 159 cm (M).
- Pas de syndrome dysmorphique
- La fréquence cardiaque : 48 bat/min, TA : 133/57 mmHg.
- L'examen abdominale : abdomen souple, respire normalement, pas hépato splénomégalie ni de masse palpable
- Les aires ganglionnaires sont libres.
- L'examen cutané : pas d'ecchymoses ni de taches purpuriques. Il n'y a pas de taches café au lait ni de taches achromiques.
- L'examen cardio vasculaire : les bruits du cœur sont bien perçus, il n'y a pas de souffle.
- L'examen pleuro-pulmonaire : champs pulmonaires libres
- L'examen locomoteur : les articulations sont libres, il n'y pas de déformations ni tuméfactions.
- L'examen organes génitaux externe : Aspect normal
- Le reste de l'examen est sans particularité.

BILANS PARACLINIQUES :

-Hémogramme : pancytopénie avec globules blancs : $1200 / \text{mm}^3$ dont 660 lymphocytes, et 360 PNN, hémoglobine à 8,8 g /dl normochrome normocytaire arégénérative avec un taux de réticulocytes à $33400/\text{mm}^3$. Plaquettes : $1300/\text{mm}^3$.

- Frottis : Absence de blastes ni d'agrégats plaquettaires
- Protéine C-Réactive négative, Examen cytbactériologique des urines stérile, il n'y a pas de perturbation hydro électrolytique ni d'enzymes hépatiques, la fonction rénale est normale.
- Myélogramme : aspect cytologique évocateur d'une aplasie médullaire
- La BOM : aplasie médullaire
- La radio du poumon est normale.
- Le fond d'œil est sans particularité.
- La radiographie de l'avant bras n'a pas trouvé d'agénésie ou aplasie radiale.
- Sérologie HIV 1 et 2 négatives, Anticorps anti HVC, HVB négative, CMV IgM négative
- Echographie abdominale : normale
- Un typage HLA a été réalisé pour A et sa fratrie a objectivé une compatibilité 10/10 avec son frère I âgé de 21 ans.

CONCLUSION :

Enfant de 15 ans, sans antécédents personnels particuliers, présente une aplasie médullaire sévère d'allure idiopathique.

EVOLUTION :

- Sur le plan hématologique :

Au cours de l'hospitalisation A a bénéficié le 11/10/13 d'un support transfusionnel par des culots globulaires. La tolérance immédiate a été satisfaisante.

Il n'a pas présenté de syndrome hémorragique.

- Sur le plan infectieux :

Il a présenté le 12/10/13 (J 10 d'hospitalisation) un zona multi métamérique (fesse cuisse, gland) dans un contexte neurolégitime d'évolution favorable sous Aciclovir (Zovirax).

- Sur le plan thérapeutique :

Dans l'attente d'un traitement par greffe de moelle osseuse, un traitement par cyclosporine à la dose de 6mg /kg/j en 2 prises a été prescrit avec une bonne tolérance clinique et biologique.

- L'enfant a été adressé au service d'hématologie Adolescents Jeunes Adultes de l'Hôpital Saint-Louis de Paris pour suite de prise en charge.

PRISE EN CHARGE A L'HOPITAL SAINT-LOUIS :

- Bilan pré-greffe protocolaire a été réalisé.
- Le conditionnement était à base d'Endoxan et de sérum anti-lymphocytaire
- L'allogreffe géno-identique a été réalisée le 03/07/2014 (9 mois après le diagnostic).
 - L'évolution post greffe est marquée :

- Sur le plan hématologique:

Le patient a bénéficié de transfusions par des culots globulaires, la dernière transfusion à J27 post greffe.

Transfusion par CPA au nombre de 9 dont la dernière remonte à J20 post-greffe.

Sortie d'aplasie progressive, sans facteur de croissance avec plus de 500 polynucléaires neutrophiles le 01/08/2014 à J29 post greffe.

- Sur le plan GVH:

La prophylaxie GVH a été réalisée par l'administration de Méthotrexate et Ciclosporine.

Le patient a néanmoins présenté une GVH digestive avec selles liquides et douleurs abdominales confirmée sur des biopsies digestives hautes avec un aspect correspondant à une GVH aigue.

Mise en place d'un traitement par Prednisone (Cortancyl) et Budésonide (Entocort).

Rémission complète digestive à partir du 06/08/2014

- Sur le plan de l'immunosuppression :

La corticothérapie est associée à la Ciclosporine (Néoral)

Le patient a présenté par ailleurs un PRES syndrome avec crise convulsive localisé probablement en rapport avec le Néoral.

-La rémission était par la suite complète.

-L'hémogramme à 6 mois a montré :

Hémoglobine à 13,1 g/dl, globules blancs 1600/mm³ avec polynucléaires neutrophiles à 400 /mm³, plaquettes à 182000/ mm³

-L'hémogramme du 29/09/2017 :

Hémoglobine à 16,5 g/dl, globules blancs 8000 / mm³ avec polynucléaires neutrophiles à 2500 / mm³, plaquettes à 246000/ mm³.

A est âgé actuellement de 19 ans 8 mois, poursuit sa scolarité en terminale, Il est en bonne santé.

2- Analyse des Résultats :

Nous présentons les données concernant le patient et sa famille, les caractéristiques de la maladie, les éléments permettant de déterminer une cause d'aplasie médullaire, les traitements administrés ainsi que leurs résultats et les complications liées au traitement ou à la maladie.

a. Caractéristiques des patients (Tableau X)

L'âge au diagnostic, le sexe, l'origine ont été notés.

On a noté la présence ou l'absence d'antécédents personnels d'hémopathie, de radiothérapie ou de chimiothérapie et les antécédents familiaux d'hémopathie.

Tableau X : Caractéristiques des patients

Patient	Age du diagnostic	Sexe	Origine	ATCD familiaux	ATCD personnels
1-B .Y	10 ans 9mois	F	Rabat	Non	Non
2-S .B	4 ans	M	Rabat	Non	Non
3-E .A	15 ans	M	Laayoune	Non	Non

b. Caractéristiques de l'aplasie médullaire

La date du diagnostic correspond à la date de la première biopsie médullaire confirmant le diagnostic d'aplasie médullaire.

b-1 Signes cliniques (Tableau XI)

On a noté les signes d'insuffisance médullaires présents au diagnostic.

b-2 Examens paracliniques (Tableau XI)

-Hémogramme et critères de sévérité :

Le taux de granulocytes, d'hémoglobine, de plaquettes et de réticulocytes au diagnostic ont été recueillis.

Ils ont permis, selon les critères de Camitta de classer l'aplasie médullaire.

-Myélogramme

La cellularité de la moelle a été notée.

-Biopsie ostéomédullaire

Le diagnostic d'aplasie médullaire reposait sur la biopsie ostéo-médullaire : moelle hypocellulaire, grasseuse avec absence de myélofibrose ou d'infiltration cellulaire.

Tableau XI : Signes cliniques, hémogramme, myélogramme, BOM au diagnostic

Patient	Signes cliniques	PNN / mm ³	Hb g/dL	PLQ /mm ³	Réticulocytes /mm ³	Classification	Cellularité myélogramme	Cellularité BOM
1-B .Y	Anémie- Hémorragie	375	3,5	14000	15000	Sévère	Diminuée avec aspect de moelle myélodysplasique	Fortement diminuée
2-S.B	Anémie- Hémorragie	1100	5,7	19000	42000	Sévère	Désertique	Densité cellulaire fortement diminuée Absence de lésions suspectes Absence de lésions spécifiques
3-E .A	Anémie	360	3,1	13000	18000	Sévère	Désertique	Fortement diminuée

- Caryotype médullaire (Tableau XII)

Au diagnostic, nous avons noté la présence ou non d'anomalies cytogénétiques et leur nature.

- Aplasie médullaire et HPN (Tableau XII)

On a recherché la présence ou non d'HPN.

Tableau XII : Anomalie cytogénétique au diagnostic et recherche d'HPN

Patient	Anomalie cytogénétique	Résultat recherche HPN
1-B .Y	Non	Non faite
2-S.B	Non	Négatif
3-E.A	Non	Non faite

Aplasie médullaire et hépatite (Tableau XIII)

On a noté le résultat des transaminases au diagnostic, ainsi que les antécédents d'hépatite aiguë sans étiologie virale retrouvée.

Tableau XIII : Hépatite associée à l'aplasie médullaire

Patient	Hépatite aiguë	Transaminases au diagnostic
1-B.Y	Non	N
2-S.B	Non	N
3-E.A	Non	N

c. Eléments qui permettent de rechercher une étiologie de l'aplasie médullaire

c-1 Maladie de Fanconi (Tableau XIV)

- Test de cassure chromosomique

Lorsqu'il est négatif, il élimine une maladie de Fanconi.

- Dosage de l'hémoglobine F (Hb F) élevé est en faveur d'une aplasie médullaire constitutionnelle.
- Radiographie de l'avant-bras
- Echographie abdominale
- Echographie cardiaque

Lorsque ces trois derniers examens ont été retrouvés, on a noté s'il existait des signes évocateurs d'une maladie de Fanconi.

Tableau XIV : Examens à la recherche d'une maladie de Fanconi

Patient	% HbF	Radio squelette	Echo abdominale	Echo cardiaque	Test de cassure chromosomique
1-B.Y	9	Anormale Bifidité du pouce gauche	Normale	Normale	Anormal
2-S.B	1,64	Normale	Normale	Normale	Normal
3-E.A	5,9	Normale	Normale	Bicuspidie aortique	Non réalisé

c-2 Cause toxique ou infectieuse (Tableau XV)

On a noté s'il existait une consommation de toxique ou de médicament pouvant être à l'origine de l'aplasie médullaire.

Les sérologies des principaux agents infectieux à l'origine d'aplasie médullaire ont également été recueillies : Sérologies des hépatites B, C, sérologie EBV (Epstein Bar Virus), HSV (Herpes Simplex Virus), VZV (varicelle –zona-virus), CMV (cytomégalovirus), VIH, toxoplasmose.

Tableau XV : Sérologies au diagnostic

Patient	CMV	EBV	HSV	VIH	VZV	HVB	HVC	Toxoplasmose
1-B.Y	Positif ancien	Positif ancien	Positif ancien	Négatif	Positif ancien	Négatif	Négatif	Négatif
2-S.B	Négatif	Positif ancien	Négatif	Négatif	Positif ancien	Négatif	Négatif	Positif ancien
3-E.A	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Positif ancien	Négatif	Négatif	Négatif

Les 3 patients n'ont pas consommé de médicaments et n'ont pas été exposés à des toxiques connus pour être à l'origine d'aplasie médullaire.

d. Les traitements reçus (Tableau XVI+ Tableau XVII)

L'ensemble des traitements reçus a été répertorié.

d-1 Traitement immunosuppresseur

La nature du traitement initial, la dose et le nombre de cures ont été notés.

d-2 Allogreffe médullaire

Les 3 patients ont été allogreffés.

Le type d'allogreffe a été noté : allogreffe intra-familiale génoidentique, allogreffe extra-familiale phéno-identique.

Le conditionnement prégreffe et le traitement postgreffe préventif de la GVH reçu a été également noté.

Tableau XVI : Traitements reçus

Patient	Traitement initial
1-B.Y	0
2-S.B	Ciclosporine
3-E.A	Ciclosporine

Tableau XVII : Traitement par allogreffe

Patient	Conditionnement	Type d'allogreffe	Allogreffe secondaire	MTX	Ciclo post greffe	GCSF	Androgènes
1-B.Y	Endoxan + SAL + TBI-Fludarabine 2Gray	Phéno-indentique	Non	Non	Oui	Oui	Non
2-S .B	SAL + Endoxan	Génoidentique	Non	Oui	Oui	Non	Non
3-E.A	Endoxan	Génoidentique	Non	Oui	Oui	Non	Non

e-Résultats du traitement (Tableau XVIII)+(Tableau XIX)

La durée du suivi a été calculée de la date du diagnostic à la date des dernières nouvelles.

La réponse hématologique à 6 mois du traitement initial et aux dernières nouvelles a été évaluée.

Tableau XVIII : Réponse au traitement par allogreffe

Patient	Sévérité	Date allogreffe	Réponse à 6 mois	Réponse aux dernières nouvelles	Rechute Rejet	Arrêt ciclo post allogreffe	Etat aux dernières nouvelles (2017)
1-B .Y	Sévère	27/08/2008 (2 ans après le DC)	RC	RC	Non	Oui	Vivante
2-S.B	Sévère	06/05/2011 (3mois après le Dc)	RC	RC	Non	Oui	Vivant
3-E.A	Sévère	03/07/2014 (9 mois après le DC)	RC	RC	Non	Oui	Vivant

L'hémogramme aux dernières nouvelles a été relevé. (Tableau XIX)

Tableau XIX : Résultats de l'hémogramme

Patient		Avant greffe	Post greffe	A 6 mois	Aux dernières nouvelles (2017)
1-B .Y	Hb g/dl	3,5	10,2	11	13,8
	PNN /mm ³	375	2100	1100	1900
	PLQ /mm ³	14000	43000	150000	177000
	Réticulocytes/mm ³	15000	125000	228000	226000
2-S.B	Hb g/dl	5,7	9	11	12,9
	PNN/mm ³	1100	2100	4500	3600
	PLQ/mm ³	19000	200000	227000	251000
	Réticulocytes/mm ³	4200	125000	72000	83000
3-E .A	Hb g/dl	3,1	9	13,1	16,5
	PNN/mm ³	360	500	720	2500
	PLQ/mm ³	13000	153000	182000	246000
	Réticulocytes/mm ³	18000	101000	-	-

f-Les complications (Tableau XX)

La tolérance du traitement immunosuppresseur a été évaluée en terme de survenue d'allergie ou de maladie sérique après sérum antilymphocytaire, d'insuffisance rénale ou d'hypertension sous ciclosporine et de diabète cortico-induit.

La survenue d'une GVH aiguë (1 semaine à 2 mois post allogreffe) ou chronique a été notée.

La survenue d'infections et hémorragies sévères ainsi que d'autres complications a été notée.

Tableau XX : Complications post greffe

Patient	Complications
1-B.Y	Œsophagite / Gastrite /3 polypes laryngés/ Hyperferritinémie
2-S.B	Aucune complication
3-E.K	GVH aigue digestive Crise convulsive dans un contexte de PRES syndrome du au Néoral

Sur le plan vaccinal :

-Les vaccins vivants sont contre indiqués avant 2 ans de l'allogreffe.

Les 3 patients ont reçus :

-Vaccination antigrippale

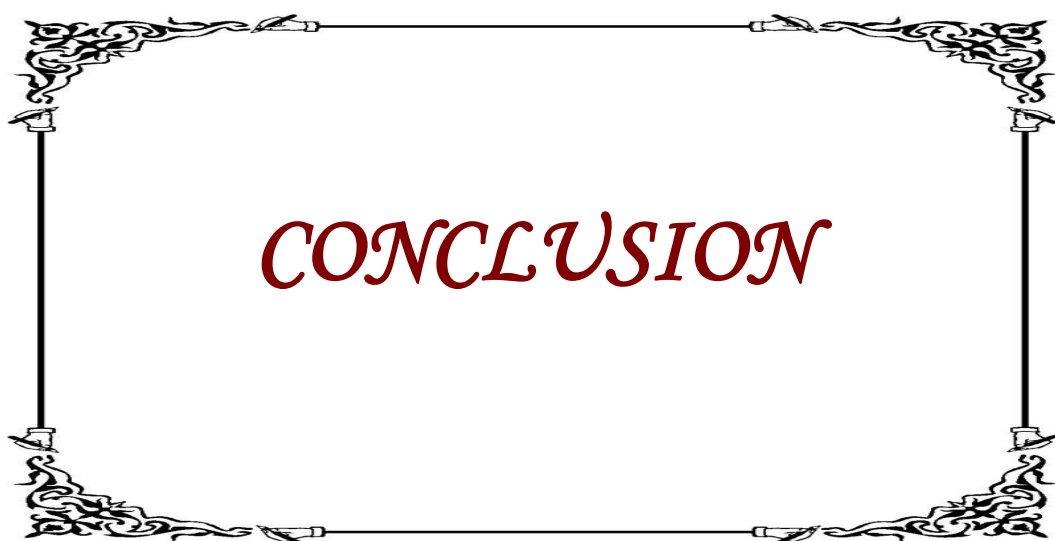
-3 Infanrix hexa à 1 mois d'intervalle

-3 Prevenar à 1 mois d'intervalle

-Vaccin par Pneumo 23 à 1 an de la greffe

Psychothérapie :

Tous les patients ont bénéficié de séances de psychothérapie.



XIV-CONCLUSION :

Les 3 patients présentés dans ce travail sont le reflet de ceux décrits dans la littérature, en effet grâce à l'allogreffe de moelle osseuse on a obtenu un taux de réussite de 100%.

La greffe de CSH reste donc le traitement de choix dans les AM qui offre une meilleure survie avec moins de complications sans rechute d'autant plus si l'intervalle est court entre le diagnostic et la greffe.

Nous dégageons ainsi à travers ce travail plusieurs problèmes auxquels notre pays est confronté :

- Les difficultés de disposer de traitement symptomatique de qualité à travers le pays
- La non disponibilité de l'allogreffe de CSH.
- L'absence de mutuelle ou d'assurance de maladies capable de prendre en charge les malades
- Le cout élevé de la prise en charge à l'étranger
- La nécessité de plusieurs unités spécialisées d'hématologie pédiatrique à travers le royaume.
- La nécessité de laboratoires d'hématologie, d'immunologie, de virologie et de cytogénétique qui peuvent accompagner la greffe de CSH.

Signalons aussi l'importance de la sensibilisation au don de CSH afin d'assurer un meilleur avenir pour les patients qui ont une aplasie médullaire.



XV –RESUMES :

RESUME

Titre : Aplasie médullaire chez l'enfant : Etude rétrospective de 3 cas traités par allogreffe de moelle osseuse

Auteur : CHADILI Oumayma

Mots clés : Aplasie médullaire, anémie de Fanconi, allogreffe, cellules souches hématopoïétiques, moelle osseuse

L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la raréfaction du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale 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 myélogramme élimine un envahissement leucémique, métastatique ou une myélodysplasie, et montre une diminution globale de la cellularité, la biopsie ostéomédullaire 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 constitutionnelle, acquise, ou idiopathique.

Il s'agit d'une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.

Le traitement de première ligne des aplasies médullaires idiopathiques sévères est une allogreffe en présence d'un donneur HLA identique, si non c'est l'association sérum antilymphocytaire et ciclosporine. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement des formes constitutionnelles.

Notre travail, qui est une étude rétrospective a pour objectifs de mettre le point sur l'intérêt de la greffe de moelle osseuse comme traitement curatif de l'aplasie médullaire sévère, de déterminer les aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques de 3 patients suivis au service de pédiatrie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, présentant une aplasie médullaire sévère ayant bénéficiés d'un traitement par greffe de moelle osseuse à l'étranger permettant une guérison dans tous les cas, et mettre l'accent sur les difficultés d'accès aux nouvelles thérapeutiques (greffe de moelle osseuse) sensées améliorer la prise en charge de cette pathologie grave dans notre pays. Il ressort de ce travail que l'allogreffe reste donc le seul moyen curatif de l'aplasie médullaire.

ABSTRACT

Title: Aplastic anemia in children: Retrospective Study of 3 Cases Treated with Bone Marrow Allograft

Author: CHADILI Oumayma

Key Words: Aplastic anemia, Fanconi anemia, allograft, hematopoietic stem cells, bone marrow

Aplastic anemia (AA) is a quantitative bone marrow insufficiency, secondary to complete or partial depletion of hematopoietic tissue, without abnormal cell proliferation causing cytopenia affecting the three blood lines.

Clinically it is manifested by anemic and / or hemorrhagic and / or infectious syndrome, the diagnosis requires a myelogram that eliminates a leukemic, metastatic or myelodysplastic invasion, and shows an overall decrease in cellularity, the osteomedullary biopsy confirms the presence of a marrow with diminished wealth, without fibrosis, with a part of adipose transformation of the medullary frame.

AA can be constitutional, acquired, or idiopathic.

It is a serious illness that is life-threatening.

The first-line treatment of severe idiopathic aplastic anemia is an allograft in the presence of an identical HLA donor, if not it is the association of antilymphocyte serum and ciclosporin. Hematopoietic stem cell transplantation is the only treatment of constitutional forms.

Our work, which is a retrospective study, aims to highlight the interest of bone marrow transplantation as a curative treatment for severe aplastic anemia, to determine the clinical, biological and therapeutic aspects of 3 patients followed in the pediatric ward at Mohamed V Military Hospital of Rabat, with severe aplastic anemia which benefited from bone marrow allograft abroad, allowing a cure in all cases, and to emphasize the difficulties of access to new therapeutics (bone marrow transplant) supposed to improve the management of this serious pathology in our country. It follows from this work that the allograft remains the only curative way of aplastic anemia.

ملخص

العنوان: فقر الدم اللاتنسجي لدى الطفل: دراسة استعادية لثلاث حالات تعالجت بزرع النخاع العظمي الخيفي.

من طرف : الشاديلي أميمة

الكلمات الرئيسية: فقر الدم اللاتنسجي، فقر الدم فانكوني، طعم خيفي ، الخلايا الجذعية المكونة للدم، النخاع العظمي

فقر الدم اللاتنسجي هو قصور نخاعي ناتج عن اندثار كلي أو جزئي للنسيج المنتج للخلايا الدموية دون تكاثر خلوي غير عادي مما يسبب قلة الكريات الدموية.

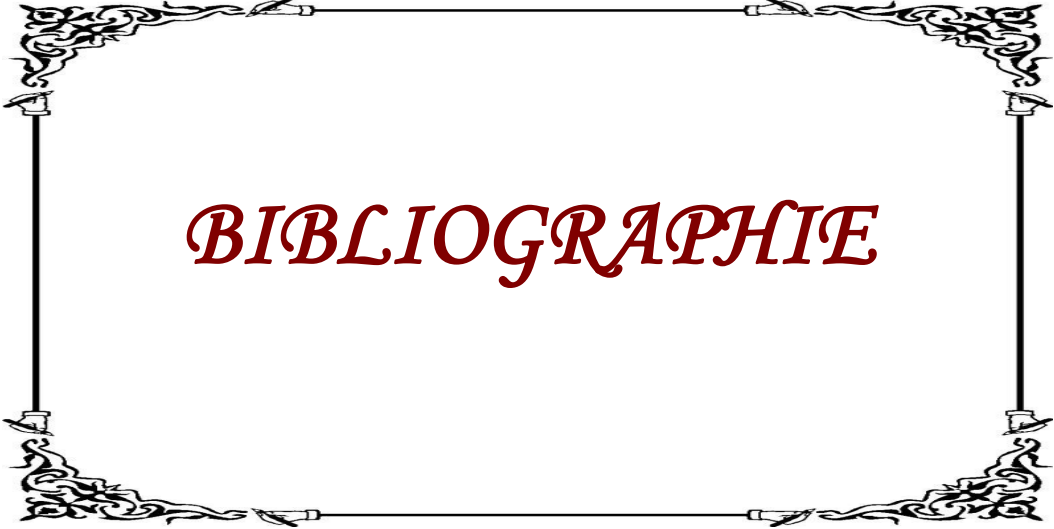
سريريا يتجلى ذلك من خلال فقر الدم و / أو النزفية و / أو متلازمة المعديّة، والتشخيص يتطلب تحليل خلايا النخاع العظمي الذي يلغي اللوكيميا، النقيّة ، ويظهر انخفاضاً شاملاً في الخلوية، و اختزاع النخاع العظمي يؤكد وجود تناقص الثروة، دون تليف، مع تحول جزء من الإطار النخاعي إلى دهني .

يمكن أن يكون فقر الدم اللاتنسجي وراثيا ، مكتسبا ، أو مجهول السبب.

وهو مرض خطير يهدد الحياة.

علاج الخط الأول لفقر الدم اللاتنسجي مجهول السبب الشديد هو زرع النخاع العظمي الخيفي عند وجود متبرع HLA مطابق، إذا لم يكن فهو يقوم على مصل ضد اللمفاويات والسيكلوسبورين. ويبقى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم هو العلاج الوحيد للأشكال الوراثية.

ويهدف عملنا، الذي هو دراسة استعادية ، إلى تسليط الضوء على أهمية زرع النخاع العظمي كعلاج لفقر الدم اللاتنسجي الشديد، لتحديد الجوانب السريرية والبيولوجية والعلاجية لثلاثة مرضى الذين تم تسجيلهم بقسم الأطفال بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط، و الذين استفادوا من زرع النخاع العظمي في الخارج، الشفاء التام كان في جميع الحالات، والتأكيد على صعوبات الوصول إلى العلاجات الجديدة (زرع النخاع العظمي) التي من المفترض أن تحسن إدارة هذه الأمراض الخطيرة في بلدنا. ويستنتج من هذا العمل أن الطعم الخيفي يبقى الطريقة العلاجية الوحيدة لفقر الدم اللاتنسجي.



BIBLIOGRAPHIE

XVII-BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Aplasie médullaire (Protocole national du diagnostic et de soins pour une maladie rare) Haute autorité de santé (HAS), Février 2009
- [2] Socié G, Peffault de Latour R. Aplasies médullaires. EMC - Traité de Médecine Akos 2014;9(1):1-4 [Article 4-0290]
- [3] Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour R. Greffe en hématologie : suivi d'un patient allogreffé. EMC - Traité de Médecine Akos 2014;9(2):1-11 [Article 4-0240]
- [4] Young NS, Scheinberg P, Calado RT. Aplastic anemia. Curr Opin Hematol 2008;15:162–8
- [5] Socié G, Ferry C, Robin M, Mary JY. Aplasies médullaires acquises. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-008-A-50, 2005 : 13p
- [6] MS. Linet, LD. McCaffrey, WF.Morgan, JD. Bearden 3rd, M.Szklo, LL. Sensenbrenner, et al. Incidence of aplastic anemia in a three county area in South Carolina. Cancer Res 1986; 46:426–9
- [7] S.Issaragrisil, C.Sriratanasatavorn, A.Piankijagum, S.Vannasaeng, Y.Porapakkham, PE.Leaverton, et al. Incidence of aplastic anemia in 59 Bangkok. The aplastic anemia study group. Blood 1991; 77:2166–8

- [8] NS.Young, BP.Alter. Aplastic anemia acquired and inherited. Philadelphia: WB Saunders; 1995 410p S. Issaragrisil, DW. Kaufman, TE.Anderson, K. Chansung, T.Thamprasit, J.Sirijirachai, et al. An association of aplasticanaemia in Thailand with low socioeconomic status.Aplastic Anemia Study Group. Br J Haematol 1995; 91:80
- [9] S. Issaragrisil, DW. Kaufman, TE.Anderson, K. Chansung,T.Thamprasit, J.Sirijirachai, et al. An association of aplasticanaemia in Thailand with low socioeconomic status.Aplastic Anemia Study Group. Br J Haematol 1995; 91:80
- [10] HeimpelH.Epidemiology and etiology of aplastic anemia. In: Shrezenmier H, BacigalupoA,editors .Aplastic anemia pathophysiology and treatment.New York: Cambridge University Press 2000: 97-116
- [11] BM. Camitta, ED. Thomas, DG. Nathan, G.Santos, EC.Gordon-Smith, RP. Gale, et al. Severe aplastic anemia: a prospectivestudy of the effect of early marrow transplantationon acute mortality. Blood 1976; 48:63–70
- [12] Akenova, Okunadema. Aplastic anemia: A review of cases at the University college Hospital IBADAN, NIGERIA. Cent. Afr. J. Med, 1992, 38 : 362 -367
- [13] M.S. Riyat, E.G. Kasili, W. O mwanda. Childhood Aplastic anemia in Kenya. East. Afr. Med. J. 1990, 67 : 264 -272

- [14] N.Khoubila, I.Tazi, A.Madani, S.Zafad,M.Rachid A.Quessar, M.Harif, S.Benchekroun. Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Casablanca Maroc. Aplasie médullaire acquise: Expérience du service d'Hématologie de Casablanca; 4e Congrès Maghrébin d'Hématologie Tunis 2007
- [15] Baumelou E , Guiguet M , Mary J.Y , and the French Cooperative Group for Epidemiological .Study of Aplastic Anemia .Epidemiology of Aplastic Anemia in France : a prospective multicentric study .Blood 1993 ; 81 : 1471-78
- [16] Brown KE,Tisdale J, Barret J , Dunbar C , Young N .Hepatitis-associated aplastic anemia.N Engl J Med 1997 ; 336 : 1059-64
- [17] Kiem H-P, Storb R, McDonald George B .Hepatitis-Associated Aplastic anemia.N Engl J Med 1997 ; 337 : 424-25
- [18] Tzakis A , Arditì M. Whittington , Yanaga K,Esquivel C, Andrewes WA.Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation for non-A, non-B Hepatitis.N Engl J Med 1988 ; 319 : 393-96
- [19] Lu J , Basu A , Melenhorst JJ,Young N, Brown KE .Analysis of T-cell repertoire in hepatitis-associated aplastic anemia.Blood 2004 ; 103 : 4588-93
- [20] J.-P. Vial, V. Praloran. Hématopoïèse et sa régulation. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette 2005: 9-16

- [21] M. Bidri, M. Arock. Différenciation des cellules hématopoïétiques: intervention des cytokines et expression des marqueurs membranaires. *Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique* 1996; 36 (8): 859-878
- [22] L. Douay. Du contrôle de l'hématopoïèse à la thérapie cellulaire: les perspectives transfusionnelles. *Ann Biol Clin.* 2003; 61 (3): 259-267
- [23] Fernando Cortes, Marie-Claude Labastie. Contrôle moléculaire du développement du système hématopoïétique chez les vertébrés. *Médecine-sciences* 2000; 16 (2):198-204
- [24] Moore K. A. Recent advances in defining the hematopoietic stem cell niche. *Curr Opin Hematol* 2004; 11(2): 107-111
- [25] E. Gluckman, L. Coulombel. Ontogeny of hematopoiesis, aplastic anemia. Paris: INSERM; 1995 p. 191-379
- [26] NS. Young, J. Maciejewski. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1365–72
- [27] NS. Young. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136:534–46
- [28] Young NS, Alter BP. Aplastic anemia acquired and inherited. Philadelphia: Saunders WB 1995: 1-410
- [29] Bacigalupo A, Figari O, Tong J, et al. Long-term marrow culture in patients with aplastic anemia compared with marrow transplant recipients and normal controls. *Exp Hematol* 1992; 20(4):425-430

- [30] Stark R, Thierry D, Richard P, et al. Long-term bone marrow culture in Fanconi's anaemia. *Br J Haematol* 1993; 83(4):554-559
- [31] Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia *Blood* 1996; 88(6):1983-1991
- [32] Scopes J, Bagnara M, Gordon-Smith EC, et al. Haemopoietic progenitor cells are reduced in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1994; 86(2):427-430
- [33] Karakantza M, Cavenagh JD, Gordon-Smith EC, et al. Adhesion molecule expression on CD34+ progenitor cells from normal and aplastic anaemia bone marrow. *Br J Haematol* 1995; 91(4):800-803
- [34] Maciejewski JP, Anderson S, Katevas P, et al. Phenotypic and functional analysis of bone marrow progenitor cell compartment in bone marrow failure. *Br J Haematol* 1994; 87(2):227-234
- [35] Manz CY, Nissen C, Wodnar-Filipowicz A. Deficiency of CD34 + c-kit + and CD34 + 38 - hematopoietic precursors in aplastic anemia after immunosuppressive treatment. *Am J Hematol* 1996; 52(4):264-274
- [36] Philpott NJ, Scopes J, Marsh JC, et al. Increased apoptosis in aplastic anemia bone marrow progenitor cells: possible pathophysiologic significance. *Exp Hematol* 1995; 23(14):1642-1648
- [37] Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1995; 91(1):245-252

- [38] Marsh JC, Chang J, Testa NG, et al. In vitro assessment of marrow stem cell and stromal cell function in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1991; 78(2):258-267
- [39] Novitzky N, Jacobs P. Immunosuppressive therapy in bone marrow aplasia: the stroma functions normally to support hematopoiesis. *Exp Hematol* 1995; 23(14):1472-1477
- [40] Marsh JC, Chang J, Testa NG, et al. The hematopoietic defect in aplastic anemia assessed by long-term marrow culture. *Blood* 1990; 76(9): 1748-1757
- [41] Nissen C, Wodnar-Filipowicz A, Slanicka Krieger MS, et al. Persistent growth impairment of bone marrow stroma after antilymphocyte globulin treatment for severe aplastic anaemia and its association with relapse. *Eur J Haematol* 1995; 55(4):255-261
- [42] Holmberg LA, Seidel K, Leisenring W, et al. Aplastic anemia: analysis of stromal cell function in long-term marrow cultures. *Blood* 1994; 84(11):3685-3690
- [43] Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocytic serum. *BMJ* 1970; 2 (5702): 131-136
- [44] Neal S. Young. Marrow Failure Syndromes. Pathophysiologic Mechanisms in Acquired Aplastic Anemia. *American Society of Hematology* 2006:72-77
- [45] Robert A Brodsky, Richard J Jones. Aplastic anaemia. *The Lancet* 2005; volume 365, issue 9471:1647-1656

- [46] Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336(19):1365-1372
- [47] Nakao S, Yamaguchi M, Shiobara S, et al. Interferon-gamma gene expression in unstimulated bone marrow mononuclear cells predicts a good response to cyclosporine therapy in aplastic anemia. *Blood* 1992; 79(10): 2532-2535
- [48] Nistico A, Young NS. Gamma-Interféron gene expression in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1994; 120(6): 463-469
- [49] Dufour C., Corcione A., Svahn J., et al. Interféron gamma and tumour necrosis factor alpha are overexpressed in bone marrow T lymphocytes from paediatric patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2001; 115(4): 1023-1031
- [50] Maciejewski J, Selleri C, Anderson S, et al. Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interféron gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression in vitro. *Blood* 1995; 85 (11): 3183-3190
- [51] Sato T, Selleri C, Young NS, et al. Hematopoietic inhibition by interféron-gamma is partially mediated through interféron regulatory factor-1. *Blood* 1995; 86 (9): 3373-3380
- [52] Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interféron-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1995; 96 (2): 1085-1092

- [53] Neal S. Young, Janis L. Abkowitz, Lucio Luzzato. New insights into pathophysiology of acquired cytopenias. Acquired aplastic anemia. American Society of Hematology 2000:18-24
- [54] Nimer SD, Ireland P, Meshkinpour A, et al. An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. Blood 1994; 84 (3):923-927
- [55] Chiharu Sugimori, Hirohito Yamazaki, Xingmin Feng, et al. Roles of DRB 1 * 1501 and DRB 1 * 1502 in the pathogenesis of aplastic anemia. Experimental Hematology 2007; 35 (1):13-20
- [56] Martin Stern, Jakob Passweg, Jean-Marie Tiercy, et al. Human Leukocyte Antigen DR15 is Associated with Reduced Relapse Rate and Improved Survival after Human Leukocyte Antigen-Identical Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2006; 12 (11):1169- 1175
- [57] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006; 108 (8):2509-2519
- [58] Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, et al. Late clonal complications in severe aplastic anemia. Leuk Lymphoma 1994; 12(3-4):167-175
- [59] Socié G, Bennaceur G, Sigaux F, et al. Diagnostic immunocytologique et moléculaire des hémogl_obinuries paroxystiques nocturnes. Hématologie 1995; 1(1):63-65
- [60] Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1995;86(9):3277-3286

- [61] Gérard Sebahoun. Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette 2005: 197-200
- [62] Maciejewski JP, Follmann D, Nakamura R, et al. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the PNH/aplastic anemia syndrome. Blood 2001; 98 (13):3513-3519
- [63] Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N , Gluckman E , Tichelli A .Late clonal diseases of treated aplastic anemia.Semin Hematol 2000 ; 37 : 91-101
- [64] Nissen C. Pathophysiology of aplastic anaemia. Acta Haematol 1991; 86(2):57-60
- [65] A.-M. Stoppa. Aplasie médullaire. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette 2005: 205-209
- [66] Socié G, Xhaard A, Robin M, Peffault de Latour R. Aplasies médullaires acquises. EMC - Hématologie2013;8(1):1-12 [Article 13-008-A-50]
- [67] P.-A. Bryon. Moelle osseuse. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette 2005: 3-8
- [68] Duhamel G. Muratore R., Bryon P. et al. Les lésions histologiques de la moelle dans les aplasies médullaires. Résultats d'un protocole commun portant sur 261 biopsies. Nouvelle revue Française d'Hématologie 1978 ; 20 (1): 17- 32
- [69] Socie G. Could aplastic anaemia be considered a pre-pre-leukaemic disorder? Eur J Haematol [suppl] 1996;60:60–3

- [70] Mary JY, Baumelou E, Guiguet M, and the French Cooperative Group for Epidemiological study of aplastic anemia. Epidemiology of aplastic anemia in France: a Prospective Multicentric Study. *Blood* 1990; 75 (8): 1646-1653
- [71] Najean Y., Pecking A. Prognostic factors in acquired aplastic anemia. A study of 352 cases. *Am J Med.* 1979; 67(4): 564-571
- [72] Camitta B.M., Thomas E.D., Nathan D.G., et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976; 48(1): 63-70
- [73] Bacigalupo A., Hows J., Gluckman E., et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working party. *Br J Haematol.* 1988; 70(2): 177-182
- [74] Marsh J.C., Hows J.M., Bryett K.A., et al. Survival after antilymphocyte globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity. *Blood* 1987; 70(4): 1046-1052
- [75] Baumelou E, Guiguet M, Mary JY, The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. I. Medical history and medication use. *Blood* 1993;81:1471–8
- [76] Muir KR. The role of occupational and environmental exposures in the aetiology of acquired severe aplastic anaemia: a case control investigation. *Br J Haematol* 2003;123:906–14

- [77] Issaragrisil S, Aplastic Anemia Study Group. An association of aplastic anaemia in Thailand with low socioeconomic status. *Br J Haematol* 1995;91:80–4
- [78] Guiguet M, Baumelou E, Mary JY, The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anaemia. A case-control study of aplastic anaemia: occupational exposures. *Int J Epidemiol* 1995;24: 993–9
- [79] Mialou V., Leblanc T., Peffault de Latour R., Dalles J.-H., Socié G. Aplasies médullaires constitutionnelles. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-008-C-10, 2011
- [80] D’Andrea AD. Susceptibility pathways in Fanconi’s anemia and breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1909-19
- [81] Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AD. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 1993;91:1116-20
- [82] Giampietro PF, Verlander PC, Davis JG, Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: an international Fanconi Anemia Registry Study. *Am J Med Genet* 1997;68: 58-61
- [83] Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, Uchida T, Velagaleti GV, Elghetany MT. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;117:125-31

- [84] Dupuis-Girod S, Gluckman E, Souberbielle JC, Brauner R. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. *J Pediatr* 2001;138:129-33
- [85] Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet* 2006;43:545-54
- [86] Fanconi Anemia research fund. [En ligne]. Available :<http://www.fanconi.org/index.php> . [Accès le 2017 Novembre 10]
- [87] Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994;84:1650-5
- [88] Tonnies H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 2003;101:3872-4
- [89] Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B. Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol* 2010;133:92-100
- [90] Hirsch B, Shimamura A, Moreau L, Baldinger S, Hag-alshiekh M, Bostrom B, et al. Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood* 2004;103:2554-9

- [91] Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003;101:822-6
- [92] Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, Giampietro PF, Batish SD, Huvos AG, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:106-12
- [93] Pinto FO, Leblanc T, Chamousset D, Le Roux G, Brethon B, Cassinat B, et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure *Haematologica* 2009;94:487-95
- [94] N.B Rao, L.Kerketta, S.Korgaonkar and K.Ghosh
Differentiation of Nijmegen Breakage syndrome from Fancon Anemia
Institute of Immunoheamatology(ICMR), KEM Hospital Campus, Parel
Mumbai- 12, India
- [95] Soulier J, Leblanc T, Larghero J, Dastot H, Shimamura A, Guardiola P, et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCAPathway. *Blood* 2005;105: 1329-36
- [96] Dokal I. Dyskeratosis congenita: an inherited bone marrow failure syndrome. *Br J Haematol* 1996;92:775-9
- [97] Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000; 110:768-79
- [98] Bessler M, Wilson DB, Mason PJ. Dyskeratosis congenita. *FEBS Lett* 2010;584:3831-8

- [99] Knight S, Vulliamy T, Copplestone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. *Br J Haematol* 1998;103:990-6
- [100] Savage SA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:215-31
- [101] Savage SA, Dokal I, Armanios M, Aubert G, Cowen EW, Domingo DL, et al. Dyskeratosis congenita: the first NIH clinical research workshop
Pediatr Blood Cancer 2009;53:520-3
- [102] Vulliamy T, Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Semin Hematol* 2006;43:157-66
- [103] Rocha V, Devergie A, Socie G, Ribaud P, Esperou H, Parquet N, et al. Unusual complications after bone marrow transplantation for dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 1998;103:243-8
- [104] Solder B, Weiss M, Jager A, Belohradsky BH. Dyskeratosis congenita: multisystemic disorder with special consideration of immunologic aspects. A review of the literature. *Clin Pediatr* 1998;37:521-30
- [105] Walne AJ, Dokal I. Dyskeratosis Congenita: a historical perspective. *Mech Ageing* 2008;129:48-59
- [106] Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, Beswick R, Kirwan M, Masunari Y, et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. *Hum Mol Genet* 2007;16:1619-29

- [108] Savage SA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:215–31
- [109] Coulthard S, Chase A, Pickard J, Goldman J, Dokal I. Chromosomal breakage analysis in dyskeratosis congenita peripheral blood lymphocytes. *Br J Haematol* 1998;102:1162-4
- [110] Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet* 1998;19: 32-8
- [111] Vulliamy T, MarroneA, Szydlo R, WalneA, Mason PJ, Dokal I. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nat Genet* 2004;36:447-9
- [112] Vulliamy TJ, Walne A, Baskaradas A, Mason PJ, Marrone A, Dokal I. Mutations in the reverse transcriptase component of telomerase (TERT) in patients with bone marrow failure. *Blood Cells Mol* 2005;34: 257-63
- [113] Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Marrone A, Digweed M, Walne A, et al. Mutations in the telomerase component NHP2 cause the premature ageing syndrome dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:8073-8
- [114] Marrone A, Walne A, Tamary H, Masunari Y, Kirwan M, Beswick R, et al. Telomerase reverse-transcriptase homozygous mutations in autosomal recessive dyskeratosis congenita and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Blood* 2007;110:4198-205

- [115] Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2012;120:1185–96
- [116] Mialou V, Leblanc T, Peffault de Latour R, Socié G. Aplasies médullaires constitutionnelles. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-008-C-10, 2011 : 12p
- [117] Jean-Luc Wautier, Bernard David. Conséquences à moyen et à long terme des transfusions. *Hématologie, Mini-revue transfusion* 2003; 9 (5): 419-423
- [118] Robert Girot, Isabelle Hagège, Jean-François Deux, et al. Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques. *Hématologie* 2006 ; 12(3): 181-193
- [119] A.-M. Stoppa. Aplasie médullaire. *Hématologie clinique et biologique*. Edition Arnette 2005: 205-209/ Donadieu J., Fenneteau O. Neutropénies constitutionnelles et acquises. EMC. *Hématologie* 2005 ; 2(3) :158-186
- [120] Jacques Cinqualbre. Immunosuppression. Greffe d'organes. Edition Masson 2004: 114- 129
- [121] Andrea Bacigalupo, MD; Blanche P. Alter, MD; and Grover C. Bagby, Jr., MD. Bone Marrow Failure Syndromes. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. *American Society of Hematology* 2007:23-28
- [122] X. Leleu, L. Terriou, A. Duhamel, et al. Long-term outcome in acquired aplastic anemia treated with an intensified dose schedule of horse antilymphocyte globulin in combination with androgens. *Ann Hematol.* 2006-,85(10): 711-716

- [123] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011;365:430–8
- [124] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 2012;119:5391–6
- [125] François Chast. *Histoire contemporaine des médicaments*. Edition la découverte 1995: 1-388
- [126] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic *Blood* 2006; 108 (8):2509-2519
- [127] Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: antithymocyte globulin, cyclosporine, and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol.* 2006; 133(6):606-611
- [128] Jaroslaw P., Maciejewski, Antonio M. Risitano. Marrow failure. Aplastic anemia: management of adult patients. *American Society of Hematology* 2005:110-117
- [129] Bacigalupo A, Broccia G, Carda G, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood* 1995; 85(5): 1348-1353

- [130] Marsh JC, Socié G, Shrezenmier H, et al. Haemopoietic factors in aplastic anemia: a cautionary note. European bone marrow transplant working party for severe aplastic anemia. The Lancet 1994; volume 344, issue 8916:172-173
- [131] Alexanian R., Nadell J., Alfrey C. Oxymetholone treatment for the anemia of bone marrow failure. Blood 1972; 40(3): 353-365
- [132] Najean Y. Long-term follow-up in patients with aplastic anemia. A study of 137 androgen-treated patients surviving more than two years. Joint Group for the study of Aplastic and refractory Anemias. Am J Med. 1981; 71(4): 543-551
- [133] Xavier Leleu. Traitement médical de l'aplasie médullaire acquise. Intérêt de l'association de fortes doses de sérum antilymphocytaire équin à l'androgénothérapie. Thèse de Médecine n°212, 2002. Lille France
- [134] S.B. Killick, J.C.W. Marsh. Aplastic anaemia: Management. Blood Reviews 2000; 14(3): 157-171
- [135] Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomized trial. The Lancet 2000; volume 356, issue 9241:1554- 1559
- [136] Dhédin N., Vernant J.-P. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-061-A-10, 2010
- [137] C. Faucher, G. Sébahoun, D. Blaise. Greffes de cellules souches hématopoïétiques. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette 2005: 285-290

- [138] V. Chabonon, O. lamarre. Livret d'information à l'intention du futur greffé de moelle osseuse et de sa famille 2013 ;7 :1-24
- [139] Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, Riley U, Singhal S, Horton C, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 2000;95:3683–6
- [140] Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 2007;40:709–19
- [141] Silva L, de P, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica* 2010;95:1183–90
- [142] Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhédin N, Lehmann B, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003;139:8–18
- [143] Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3–2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:709–18
- [144] Sepkowitz KA, Brown AE, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome. More patients, same risk. *Arch Intern Med* 1995;155:1125–8

- [145] Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF, Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1997;19:759–64
- [146] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825–8
- [147] Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, Bolaños-Meade J, Carter S, Difrizzo N, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* 2009;114:511–7
- [148] Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood* 2007;109:4119–26
- [149] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945–56

- [150] Khera N, Storer B, Flowers ME, Carpenter PA, Inamoto Y, Sandmaier BM, et al. Nonmalignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:71–7
- [151] Tichelli A, Passweg J, Wójcik D, Rovó A, Harousseau J-L, Masszi T, et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008;93:1203–10
- [152] Chien JW, Duncan S, Williams KM, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(Suppl. 1):S106–14
- [153] Daikeler T, Mauramo M, Rovó A, Stern M, Halter J, Buser A, et al. Sicca symptoms and their impact on quality of life among very long-term survivors after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:988–93
- [154] B.Varet. le livre de l'interne Hématologie Flammarion Médecine Sciences 1997
- [155] Thèse aplasie médullaire idiopathique chez l'enfant étude retrospective sur le devenir des enfants traités par immunosuppresseurs ou par allogreffe médullaire, Université Paris VI Pierre et Marie Curie UFR Saint-Antoine ; 2005

- [156] Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, Hows JM, Bacigalupo A, Biggs JC, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : influence of conditioning and graft-versus-host-disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood* 1992 ; 79 : 269-75
- [157] Ades L, Mary J-Y, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2004; 103: 2490-97
- [158] Kurisi K, Hishikawa Y, Taniguchi M, Kamikonya N, Miura T, Kanamaru A, et al. Total lymphoid irradiation and total body irradiation for allogeneic bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Rad Med* 1991; 9: 1485-52
- [159] Storb R, Etzioni R, Anasetti C, Appelbaum F.R, Buckner CD, Bensinger W. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994; 84: 941-49
- [160] Locatelli F, Bruno B, Zecca M, Van-Lint MT, McCann S, Arcese W, et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* 2000; 96 :1690-97
- [161] Eapen M, Ramsay N.K.C, Mertens A.C, Robison LL, Davies TD, Davies SM. Late outcomes after bone marrow transplant for aplastic anemia. *Br J Haematol* 2000; 111: 754-60

- [162] Kojima S, Horibe K, Inaba J, Yoshimi A , Takahashi Y, Kudo K, et al. Long-term outcome of acquired aplastic anemia in children : comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. Br J Haematol 2000;111:321-28
- [163] Horowitz M .Current status of allogénic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. Semin Hematol 2000 ; 37 : 30-42
- [164] Socié G, Xhaard A, Robin M, Peffault de Latour R. Aplasies médullaires acquises. EMC - Hématologie 2013;8(1):1-12 [Article 13-008-A-50]
- [165] Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood 2004;103:2490—7
- [166] R. Peffault de Latour, A. Tichelli. Traitement de l’aplasie médullaire idiopathique en 2015 . Revue d’oncologie hématologie pédiatrique (2015) 3, 139—144

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 440

سنة : 2017

**فقر الدم اللاتنسجي لدى الطفل:
دراسة استعادية لثلاث حالات تعالجت
بزرع النخاع العظمي الخيفي**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: أميمة الشاديلي

المزودة في: 24 مارس 1992 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فقر الدم اللاتنسجي – فقر الدم فانوكوني – طعم خيفي –
الخلايا الجذعية المكونة للدم – النخاع العظمي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: أمال حسني

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: ماريا الكبابري

أستاذة في طب الأطفال