

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 174/12

LES APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES

(A propos de 11 cas)

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/12/2012

PAR
Mme. EL YOUSSE HIND
Née le 13 Mars 1985 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Aplasie médullaire - Myélogramme - Cellules souches hématopoïétiques
Traitement immunosuppresseur
JURY

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. AMRANI HASSANI MONCEF.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Hématologie	
Mme. BONO WAFAA.....	JUGES
Professeur de Médecine interne	
M. EL MESBAHI OMAR.....	
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
Mme. RABHI SAMIRA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Médecine interne	

PLAN

INTRODUCTION	8
RAPPELS	11
I. Définition des aplasies médullaires acquises	11
II. Mécanismes physiopathologiques des aplasies médullaires acquises	11
A. Hématopoïèse normale	11
1. Les différents compartiments des cellules souches hématopoïétiques ...	11
2. La régulation de l'hématopoïèse	14
B. Physiopathogénie des aplasies médullaires	19
1. Aplasie médullaire : maladie de la cellule souche hématopoïétique	19
2. Aplasie médullaire: maladie du microenvironnement médullaire	20
3. Aplasie médullaire : maladie dysimmunitaire	21
4. Cas particulier: aplasie médullaire et hémoglobinurie paroxystique nocturne	25
5. Concept global de la physiopathologie des aplasies médullaires	26
III. Epidémiologie et facteurs de risque des aplasies médullaires acquises	27
1. Epidémiologie descriptive	27
2. Facteurs de risque	29
IV. Diagnostic des aplasies médullaires acquise	38
A. Diagnostic positif	38
1. Signes cliniques	38
2. Signes biologiques	39
B. Diagnostic de gravité	43
C. Diagnostic étiologique	46
V. Traitement des aplasies médullaires acquises	47
A. Traitement symptomatique	48
1. Transfusion sanguine	48
2. Traitement anti-infectieux	49

B. Traitement étiopathogénique	50
1. Greffe de moelle osseuse allogénique (GMO)	52
1.1. Indications	52
1.2. Principes et méthodes	52
1.3. Complications post-greffe	54
1.4. Résultats de la greffe	56
2. Traitements immunosuppresseurs	57
2.1. Sérum antilymphocytaire (SAL)	58
2.2. Ciclosporine (Cis.)	60
2.3. Autres molécules d'utilisation récente	61
3. Autres thérapeutiques d'aplasies médullaires acquises	63
3.1. Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH)	63
3.2 Les androgènes	64
3.3. Les corticoïdes	64
3.4. Le Cyclophosphamide.....	65
MATERIEL ET METHODES	66
I. Type et population de l'étude	67
II. Recueil des données	67
III. Définitions	72
IV. Analyse statistique des résultats	73
RESULTATS	74
I. Profil épidémiologique	75
1.Prévalence	75
2.Répartition par âge et par sexe	75
3.Répartition géographique	77
4.Répartition selon la profession	78
5. Niveau socio-économique	79

6. Antécédents	80
II. Profil clinique	81
1. Délai avant le diagnostic	81
2. Circonstances de découverte et examen clinique	81
3. Evaluation de la gravité clinique au diagnostic	83
III. Profil biologique	84
1. Critères diagnostiques	84
2. Evaluation de la sévérité biologique	88
3. Bilan étiologique	89
IV. Prise en charge thérapeutique	90
1. Traitement symptomatique	91
2. Traitement étiopathogénique	92
V. Suivi des malades	93
1. Réponse et survie sous traitement spécifique	93
2. Complications iatrogènes	95
3. Complications liées à l'AMA	95
DISCUSSION	97
CONCLUSION	125
RESUME	128
BIBLIOGRAPHIE	135

INDEX DES ABREVIATIONS

AM	: Aplasie médullaire
AMA	: Aplasie médullaire acquise
AMS	: Aplasie médullaire sévère
AMTS	: Aplasie médullaire très sévère
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
CD	: Cluster de différenciation
FCH	: Facteurs de croissance hématopoïétiques
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
TNF	: Tumor necrosis factor
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
HPN	: Hémoglobinurie paroxystique nocturne
SMD	: Syndrome myélodysplasique
EBMT	: The European Group for Blood and Marrow Transplantation
Hb.	: Hémoglobine
GR	: Globules rouges
RET.	: Réticulocytes
PLQ	: Plaquettes
GB	: Globules blancs
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
CGR	: Concentrés de globules rouges
CP	: Concentrés plaquettaires
GMO	: Greffe de moelle osseuse
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
HLA	: Human Leucocyte Antigens
GVHD ou GVH	: Graft Versus Host Disease
SAL	: Sérum antilymphocytaire
Cis. A	: Ciclosporine A
RC	: Réponse complète
RP	: Réponse partielle
NR	: Non réponse

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Agents physiques ou chimiques considérés comme myélotoxiques

Tableau 2 : Grades de sévérité des syndromes infectieux et hémorragiques d'une AMA

Tableau n°3: Délai entre les premiers signes et le diagnostic d'AMA

Tableau n°4 : Circonstances de survenue et examen clinique

Tableau n°5: Evaluation de la gravité clinique au diagnostic

Tableau n°6 : Valeurs des principaux paramètres de l'hémogramme au moment du diagnostic

Tableau n°7: Données de la biopsie ostéo-médullaire (BOM)

Tableau n°8: Résultats du bilan pré-thérapeutique

Tableau n°9 : réponse et survie sous traitement spécifique

Tableau n°10 : Complications liées à l'AMA

Tableau n°11 : Comparaison des résultats concernant la fréquence selon âge et sexe

Tableau n°12 : Données de la littérature en matière d'étiologies d'AMA

Tableau n°13: comparatif du profil clinique initial des patients

Tableau n°14: Comparatif des valeurs des paramètres de l'hémogramme au diagnostic d'AMA

Tableau n°15 : gravité selon la classification de Camitta et al

Tableau n°16: Récapitulatif de quelques séries utilisant de la Cis. seule en traitement initial

Tableau n°17 : Résultats de l'allogreffe de moelle osseuse en situation apparentée

Tableau n°18 : Résultats de l'association Cis+SAL chez des patients atteints d'AMA sévère

LISTE DES FIGURES

- Figure n° 1 : Organisation hiérarchique de l'hématopoïèse
- Figure n° 2 : Représentation schématique de la structure de la niche hématopoïétique
- Figure n° 3 : Schéma récapitulatif de l'hypothèse d'une immuno-destruction de l'hématopoïèse
- Figure n° 4: Incidence annuelle des AMA dans différents pays
- Figure n° 5: Aspect d'une moelle osseuse normale [A] et aplasique [B] à la BOM
- Figure n° 6: classification de la richesse médullaire établie par Duhamel
- Figure n°7a : algorithme pour le traitement des AMA non sévères
- Figure n°7b : algorithme pour le traitement des AMA sévères
- Figure n°8 : survie après greffe HLA-identique et traitement immunosuppresseur dans les AMA
- Figure n°9 : fiche de recueil =Aplasie médullaire acquise
- Figure n 10: Répartition des malades selon le sexe
- Figure n° 11 : Répartition des malades selon l'âge
- Figure n°12 : répartition géographique des malades
- Figure n°13: répartition selon la profession des cas d'AMA
- Figure n° 14: répartition des patients selon le niveau socio-économique
- Figure n°15 : répartition des patients selon les antécédents
- Figure n° 16: résultats du myélogramme
- Figure n 17 : sévérité biologique
- Figure n°18 : Répartition du nombre (pourcentage) des patients en fonction de l'étiologie probable de l'AMA
- Figure n°19 : Traitements entrepris chez nos patients
- Figure n° 20: Survie actuarielle des patients traités par l'association : Cis+SAL+G+CSF
- Figure n°21: Survie actuarielle dans les deux groupes de patients atteints d'AMA sévère avec ou sans adjonction du G-CSF

INTRODUCTION

L'aplasie médullaire (AM) a été décrite pour la première fois en 1888 par un pathologiste allemand, Paul *Ehrlich*, lors de l'autopsie d'une jeune femme enceinte décédée dans un tableau d'anémie sévère associée à une neutropénie.

La moelle osseuse était grasseuse et hypoplasique ^[1]. Quelques années plus tard, en 1904, *Vaquez et Aubertin* ont baptisé cette maladie "anémie pernicieuse" ^[2]. Par la suite, il y'a eu une grande confusion dans la terminologie de cette pathologie dont témoignent les nombreux noms qui ont été proposés : "l'anémie arégénérative", "l'aleucie hémorragique", "l'anémie adynamique", "l'anémie hypoplasique", "la panmyélophtisie", et "l'insuffisance médullaire" ^[3]. C'est en 1959 que le terme d'anémie aplastique a été proposé par *Wintrobe* ^[4].

L'aplasie médullaire est un déficit de production des cellules sanguines dû à une insuffisance quantitative de l'hématopoïèse à l'origine d'une pancytopénie avec moelle osseuse pauvre ^[5-6].

Les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de cette maladie sont de plus en plus précises grâce au développement des techniques de culture médullaire et à l'apport de l'immunologie et de la biologie moléculaire ^[7]. Ainsi, il a été établi que l'aplasie médullaire est liée à un déficit quantitatif en cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Ce déficit peut être constitutionnel ; c'est le cas de l'anémie de Fanconi, de la dyskératose congénitale, de l'anémie de Blackfan-Diamond et du syndrome de Schwachman-Diamond. Dans ce cas, l'anomalie de prolifération est intrinsèque à la cellule souche multipotente et la maladie est alors familiale.

Le plus souvent, les aplasies médullaires sont acquises (AMA). Ce sont celles-ci qui nous intéressent dans la présente étude. Le déficit en CSH peut être lié à des agents toxiques professionnels ou médicamenteux, des radiations ionisantes, des infections virales ou d'autres causes beaucoup plus rares. Néanmoins, la majorité

des AMA sont dites idiopathiques, c'est-à-dire sans cause apparente. Le mécanisme physiopathologique invoqué alors est celui d'une inhibition de l'hématopoïèse par dysrégulation du système immunitaire [8].

Tout comme les autres maladies d'origine immunologique, l'AMA se caractérise par une courbe de survie biphasique, définissant au moins deux groupes : un sévère et un moins sévère. Les formes graves se traduisent par une pancytopénie sévère. Elles mettent en jeu le pronostic vital par leurs risques infectieux et hémorragiques, constituant ainsi de véritables urgences médicales[8-9].

L'aplasie médullaire acquise sévère (AMS) demeure une entité hématologique rare mais très grave. Cette gravité est plus importante dans les pays sous développés en raison des difficultés de la prise en charge thérapeutique[6-10].

Pour mettre en évidence les problèmes de la prise en charge des aplasies médullaires acquises dans notre pays, nous rapportons l'expérience du service d'hématologie biologique du CHU Hassan II de Fès, en collaboration avec le service de médecine interne à travers une série de onze cas d'AMA.

Nous allons essayer à travers l'étude de cette série de :

1. déterminer les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients présentant une AMA au sein du CHU Hassan II de Fès, et de les comparer à ceux rapportés dans la littérature.
2. Mettre l'accent sur les difficultés d'accès aux nouvelles thérapeutiques dans notre pays.

Notre souhait est que ce travail puisse participer à améliorer la prise en charge de cette grave pathologie au Maroc.

Nous commencerons par rappeler quelques données générales concernant l'AMA (définition, mécanismes étiopathogéniques, diagnostic et modalités thérapeutiques) avant de rapporter les détails de l'étude réalisée.

RAPPELS

I. DEFINITION DES AMA

Le terme d' "aplasie médullaire acquise" ou "acquired aplastic anemia" pour les anglo-saxons, désigne une entité hématologique associant une pancytopénie périphérique et une moelle osseuse hypocellulaire, en l'absence d'infiltration anormale ou de fibrose intense^[6-11-12-13]. Il s'agit donc d'une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique sans prolifération cellulaire anormale ^[8].

II. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES AMA

A. Hématopoïèse normale ^[14-15-16]

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).

1. 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° 1. Elle peut être schématisée en trois compartiments fonctionnels :

- un compartiment, des cellules souches hématopoïétiques:

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'autorenouvellement, 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 ;
- et 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 unit-granulo-erythro-mono-megacaryocyte).

- ü Les *BFU-E* et *CFU-E* pour la lignée érythrocytaire.
- ü Les *CFU-MK* pour la lignée mégacaryocytaire.
- ü Les *CFU-GM* et *CFU-G*, *CFU-M* pour la lignée granulo-monocytaire.
- ü 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.

2. 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.

2.1. 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.

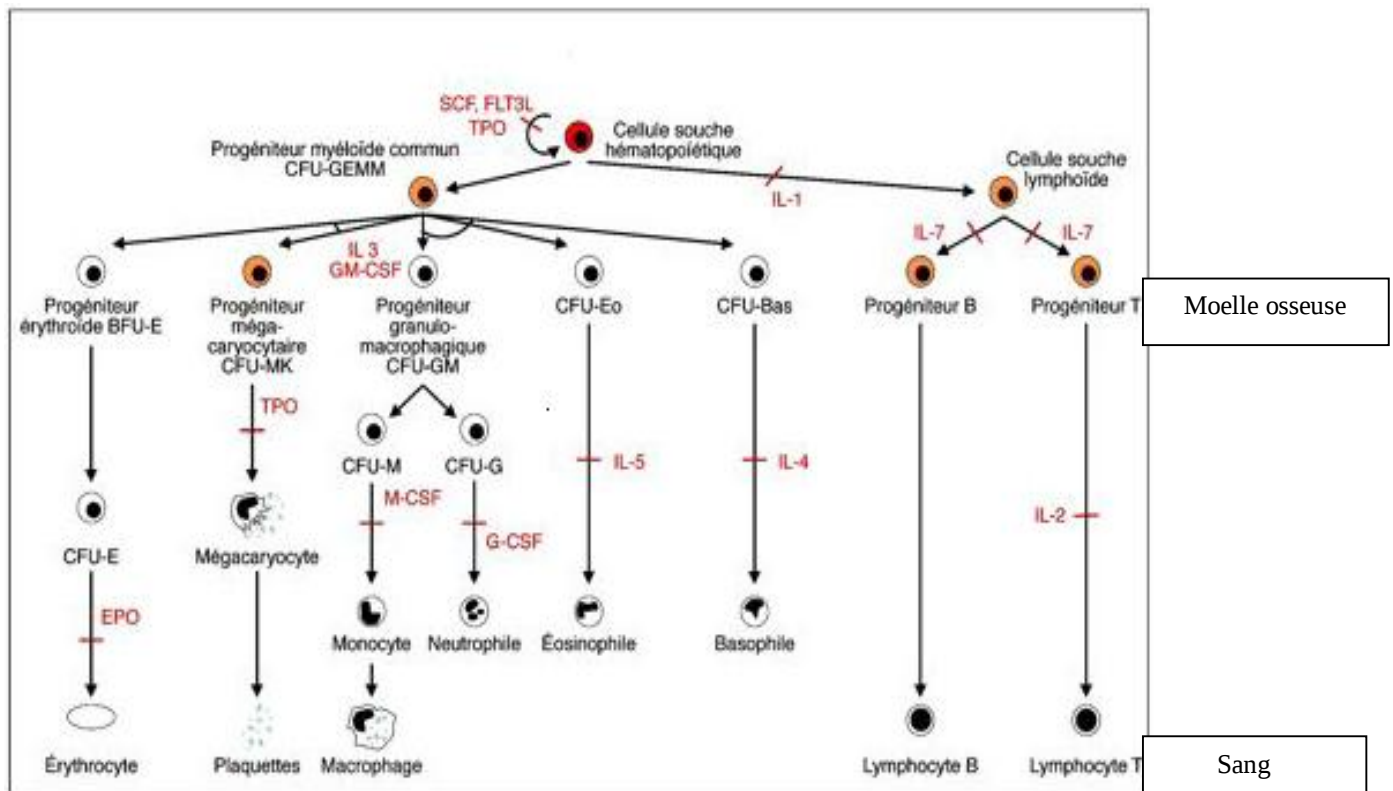
2.2. Le microenvironnement médullaire

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, autorenouveaulement et détermination (figure n° 1).



Explication :

Schéma de la hiérarchie des progéniteurs hématopoïétiques et indication des étapes cibles des facteurs de croissance. Les différents progéniteurs des lignées myéloïdes et lymphoïdes sont indiqués : progéniteurs pluripotents CFU-GEMM colony-forming unit granulocyte-erythroid-macrophage-megacaryocyte. Progéniteurs déterminés des différentes lignées myéloïdes : BFU-E : burst-forming unit-erythroid ; CFU-E : colony-forming unit-erythroid ; CFUMK : colony-forming unit-megacaryocyte ; CFU-GM : colony-forming unit-granulocyte-macrophage ; CFU-M : colony-forming unit-macrophage ; CFU-G : colony-forming unitgranulocyte ; CFU-E : colony-forming unit-eosinophil ; CFU Bas : colony-forming unit-basophil.

Les facteurs de croissance sont également indiqués ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; SCF : stem cell factor; FLT3-L : fetal liver tyrosine kinase-ligand ; TPO : thrombopoïétine ; EPO : érythropoïétine ; M-CSF : macrophage colony-stimulating factor ; G-CSF : granulocyte-CSF ; IL: interleukine.

Figure n° 1 : Organisation hiérarchique de l'hématopoïèse [17]

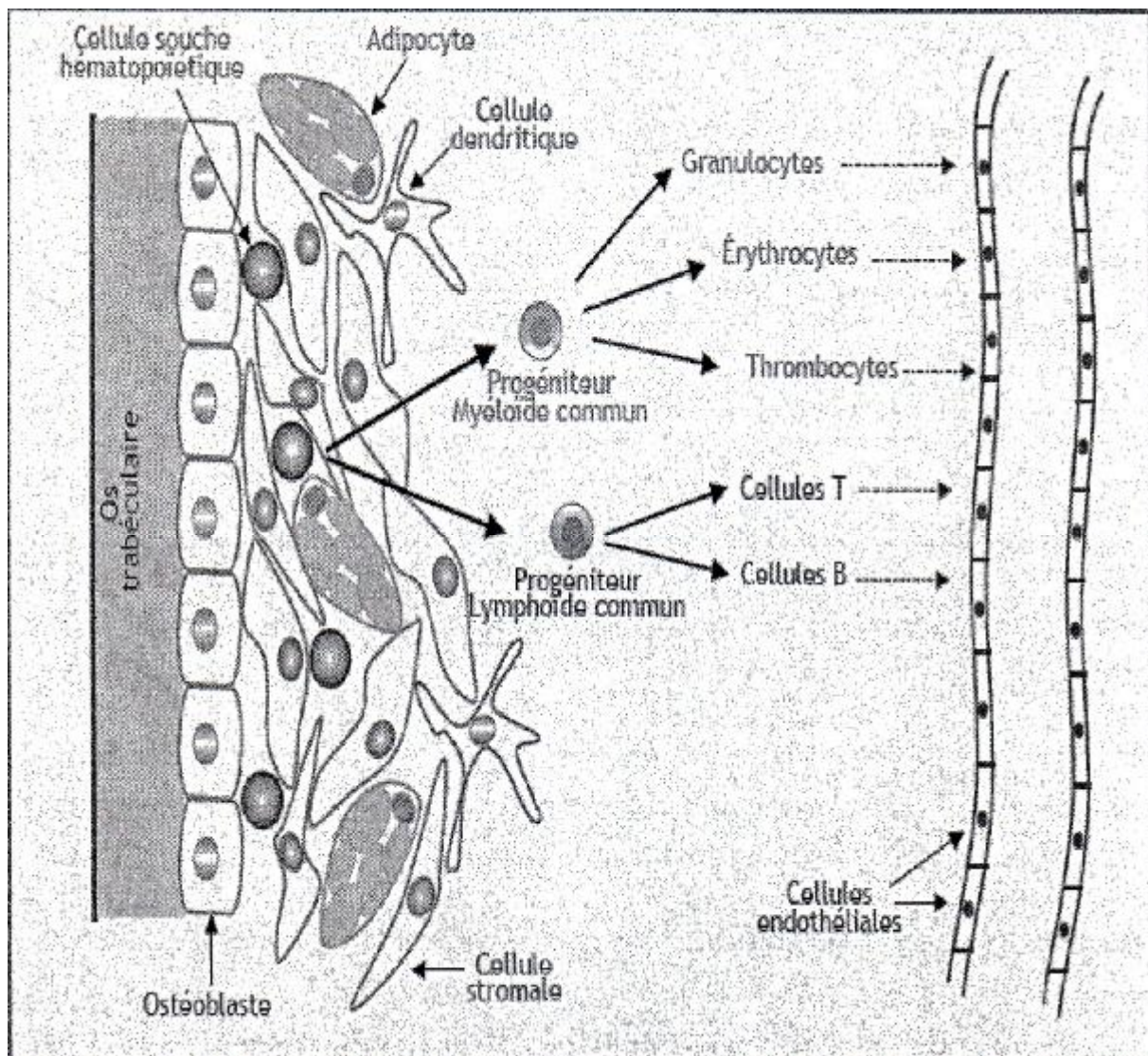


Figure n°2: Représentation schématique de la structure de la niche
hématopoïétique [18]

B. Physiopathogénie des aplasies médullaires :

Classiquement, trois mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans la genèse de l'insuffisance médullaire au cours des aplasies médullaires acquises : 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".

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) ^[19] . 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) ^[20-21] . Il s'agit de la technique des cellules initiatrices des cultures à long terme par dilution limite (LTC-IC) ^[22] . // 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 ^[23-24-25-26-27-28] . Elles montrent toutes une diminution du nombre des cellules souches CD34⁺.

De plus, certains de ces travaux ont mis en évidence une diminution des trois populations: $CD\ 34^{+}/CD33^{-}$ ^[23], $CD34^{+}/CD33^{-}/CD117^{+}$ ^[25] $CD34^{+}I117^{+}$ et $CD\ 38^{-}$ ^[26].

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-différentiation de ces cellules [29-30] .

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

1. 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 ;

2. 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 [22].

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 [20-21-31]. 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 [29].

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^[32-33]. 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 ^[32].
- 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. De plus, il existe chez ces patients une augmentation de la synthèse de MIP-1a et une diminution de la synthèse de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 ^[33].

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

3. Aplasie médullaire : maladie dysimmunitaire (figure n°3)

Depuis les premières descriptions par le professeur Mathé d'une amélioration de l'insuffisance médullaire au cours des aplasies après traitement immunosuppresseur^[34], 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 [35]. 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 [9-19-36].

Elles produisent l'interféron γ (IFN- γ) et le tumour necrosis factor α (TNF- α), qui sont des cytokines inhibitrices de l'hématopoïèse [37-38].

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[38-39].
- Cet IFN γ à côté du TNF α agissent sur les cellules médullaires CD34⁺/CD38⁻ en induisant l'expression de l'antigène CD95-Fas [27-28-40] .

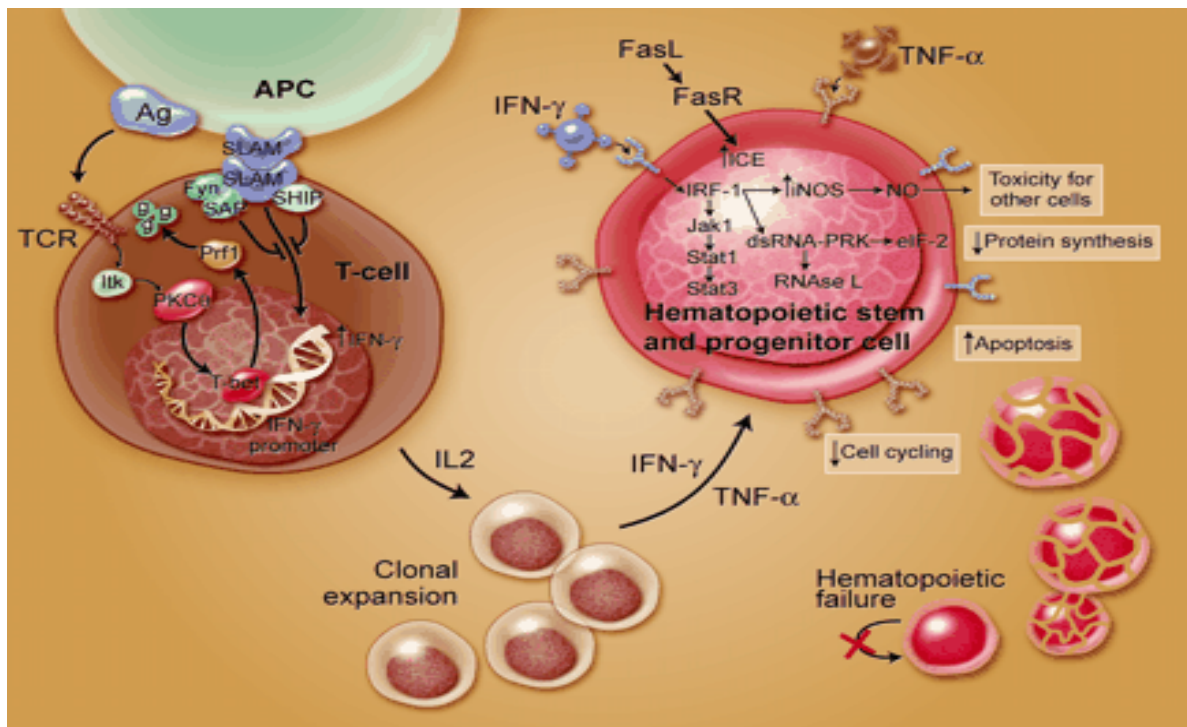
L'antigène Fas est un récepteur qui induit des signaux conduisant à l'apoptose cellulaire. Ainsi, on suggère fortement que l'augmentation de cet antigène chez les patients aplasiques est le reflet du rôle du système Fas récepteur/Fas ligand dans la genèse, par "apoptose", de l'insuffisance médullaire au cours de ces aplasies. Les différentes étapes de ce processus sont décrites dans la figure n°3. Cette action est médiée par l'Interféron Regulator Factor 1 (IRF1) [41] et l'Oxyde Nitrique (NO) [42] .

- 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[28].

Il apparaît ainsi que l'AMA 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 [43]

Cependant on ne sait pas encore pourquoi ces lymphocytes T sont activés dans les AM.

Plus récemment, 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^[44] et de l'HLA DR 15 avec ses deux allèles : DRB 1 * 1501 et DRB 1 * 1502^[45-46]. C'est un argument important en faveur de ce processus auto immun.



Abréviations :

Ag : Antigène ; l'APCs : cellules présentatrices d'Ag. ; L'INF 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.

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° 3 : Schéma récapitulatif de l'hypothèse d'une immuno-destruction de l'hématopoïèse^[7]

4. 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 pancytopenie^{[47]b}.

Récemment, 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) ^[48]. 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^[48-49]. Il s'agit en effet de différentes mutations somatiques, largement distribuées le long de ce gène ^[50]. 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^[50]. 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% ^[51]. 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 acquises.

5. Concept global de la physiopathologie des aplasies médullaires:[19-36-52]

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.

III. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DES AMA :

1.Epidémiologie descriptive :

1.1. Taux d'incidence:

L'aplasie médullaire acquise est une hémopathie rare [6-8-9]. Son incidence annuelle semble varier d'une région géographique à une autre (voir figure n°4)[53]. L'hypothèse émise alors était celle impliquant le rôle des facteurs d'environnement. Par contre, la notion de prédisposition génétique reste peu probable[54-55].

Suivant les anciennes études, l'estimation du taux annuel de cas incidents était variable de 1,4 à 14 cas par million d'habitants et par an. Cependant, les études récentes imposant la pratique de la biopsie médullaire comme critère diagnostique strict avaient montré des taux d'incidence assez proches les uns des autres allant de 1,4 à 3,7 cas par million d'habitants et par an[56]. Cette incidence semble presque deux fois plus élevée en Asie que dans les pays occidentaux [57-58-59].

Dans notre continent, peu d'études épidémiologiques ont été consacrées à cette affection. Au Congo, l'incidence était estimée à 5 cas pour 10.000 malades entre l'année 1993 et 1995. Ce taux paraît très important si l'on tient compte du fait que n'ont été recensés que des cas colligés dans un seul service hospitalier[10].

En Algérie, une étude menée entre 1994 et 2003 a montré une incidence de l'ordre de 2,6 cas/million d'habitants [60]. Ce résultat est en accord avec celui rapporté dans les pays occidentaux (figure n° 4).

Au Maroc, il n'y a pas de registres d'aplasie médullaire permettant une étude statistique précise. Les seules données concernant l'incidence de cette maladie sont issues de deux études marocaines émanant du service d'hématologie de

l'hôpital Vingt Août de Casablanca^[61] et du service de médecine A de l'hôpital Avicenne de Rabat^[62], avec une incidence estimée à 1,5% et à 0,55% de l'ensemble des hospitalisations respectivement.

1.2. Incidence selon l'âge et le sexe :

La fréquence de l'AMA selon l'âge décrit une courbe bimodale, avec un premier pic chez les sujets jeunes de 15-25 ans et un autre au-delà de 50-60 ans^[9-13]. De plus, il ne semble pas exister de prépondérance en fonction du sexe^[6-63]. Toutefois, *Gordon Smith* suggère que cette maladie toucherait préférentiellement les sujets de sexe masculin. Le risque encouru alors est celui de l'exposition aux agents toxiques environnementaux, notamment professionnels^[64]. En effet, certaines études épidémiologiques, menées en France^[65-66], au Brésil^[67] et en Inde^[68] ont rapporté une prédominance masculine.

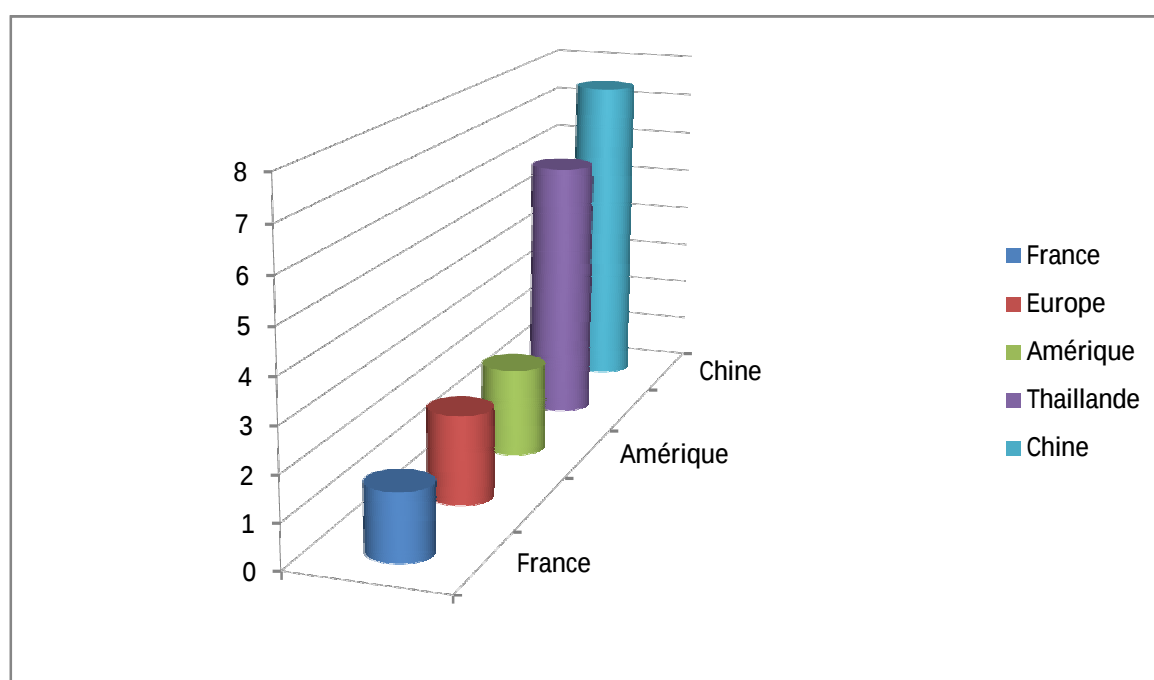


Figure n° 4: Incidence annuelle des AMA dans différents pays ^[53]

2. Facteurs de risque :

La recherche des facteurs de risques communs à plusieurs cas dans leurs antécédents ou dans leur environnement, susceptibles d'apporter des pistes étiologiques, peut se révéler difficile. En effet, plusieurs facteurs sont parfois intriqués. Il serait donc plus difficile d'imputer une cause précise responsable d'aplasie. De plus, l'origine toxique surtout médicamenteuse ne peut être habituellement retenue. Il n'existe bien évidemment, aucun test biologique spécifique orientant ce diagnostic. Pour ces raisons, beaucoup de cas d'aplasie (soit un taux de 60 à 74 %) sont trop facilement classées en tant qu'idiopathiques dans les grandes séries publiées dans la littérature [66-69]. A l'inverse, certains facteurs peuvent être identifiés :

2.1. Agents toxiques :

a. Toxiques professionnels:[8-70-71]

Il s'agit particulièrement des dérivés des hydrocarbures aromatiques (Benzène, toluène, xylène) et de l'exposition aux radiations ionisantes. Dans ce cas, l'exposition professionnelle peut être évidente. Mais inversement, l'utilisation artisanale ou domestique doit être attentivement recherchée (verniss, colles, solvants, teintures capillaires). Les insecticides, pesticides et désherbants doivent être évoqués en milieu agricole (Voir tableau n° I).

b. Toxiques médicamenteux :

La liste des médicaments susceptibles de provoquer une AM est longue. Il peut s'agir d'un médicament de toxicité connue mais parfois seulement de toxicité suspectée (voir tableau I).

Il existe de façon vraisemblable une susceptibilité individuelle chez environ 1/100.000 à 1/200.000 des malades face à un agent médicamenteux donné. Dans ce cas, le mécanisme conduisant à une AM n'est pas encore élucidé. Il implique probablement un processus immunologique [43].

A côté des agents médicamenteux, le traitement par certaines herbes médicinales dont la composition n'est pas connue, ainsi que l'usage de drogues (ecstasy et héroïne) ^[72] ont été associés à certains cas d'AM. Enfin, les vaccinations ont été étudiées dans l'enquête française et ne sont pas reliées à un excès de risque d'AM ^[5].

Tableau1:Agents physiques *ou* chimiques considérés comme myélotoxiques : [73]

<u>MEDICAMENTS</u> <u>Toxicité démontrée non systématique</u> • Chloramphénicol (irréversible) et thiamphénicol (réversible). • Dérivés pyrazolés : Phénylbutazone, oxyphénylbutazone amidopyrine. • Hydantoïne et dérivés : méphénitoïnes, diphenylhydantoïne, triméthadione, primidone, phénacémide, éthosuximide. • Sulfamides • Sulfonamides:sulfaméthoxypyridazine, sulfadiméthoxine. • Sulfonylurées : tolbutamide, carbutalide, chlorpropamide • Sulfamides diurétiques : acétazolamide, chlorothiazide, hydrofulméthiazide. • Antithyroïdiens de synthèse : uracyle, propylthio-uracyle. • Sels d'or, pénicillamine, colchicine • Dérivés arsenicaux et mercuriels • Ticlopidine (aplasies aigues brèves) • Interférons (Alpha et gamma). <u>Toxicité non prouvée ou très rare</u> • Acétazolamide • Allopurinol • Amodiaquine • Ampicilline • Amphotéricine B • Antihistaminiques : chlorphéniramine, tripélinamide • Anti-inflammatoires : indométacine, ibuprofène, salicylamide • Carbamazépine • Chlordiazépoxyde • Cimétidine • Indométacine • Méprobamate • Métiamide • Méthicilline • Méthazolamide • Méthylidopa • Perchlorate de potassium - Phénothiazine	• Phénylindanédione • Quinidine • Piroxicam • Quinidine • Quinacrine • Streptomycine • Tétracycline • Thiocyanate • Sels de bismuth <u>AUTRES AGENTS</u> <u>Chimiques</u> • Benzène • Toluène : rôle probable des impuretés (benzène) • Solvants volatils industriels • Peintures capillaires • Colles <u>Insecticides</u> • Gammabenzène-hexachlorides (lindane) • Chlordane • Chlorphénothane • Organophosphorés • Pentachlorophénols <u>Physiques</u> Radiations ionisantes Rayons gamma (radiothérapie) Rayons X (radiographie scanner). Radio-isotopes (usage industriel, laboratoires de recherche biologique).
---	---

2.2. Agents infectieux :

a. syndrome hépatite-aplasie [9-74-75]

Il s'agit d'un tableau d'insuffisance médullaire sévère succédant de 2 à 3 mois un épisode d'hépatite cytolytique aigue. Certaines caractéristiques, cliniques et biologiques de ce syndrome suggèrent qu'il soit lié à un mécanisme immunologique. Néanmoins, aucune étude n'avait réellement permis de confirmer ce risque d'AMA post-hépatitique.

C'est un événement rare (2 à 5% des cas en Europe et aux Etats-Unis) qui se voit surtout chez le sujet jeune de sexe masculin. Dans la majorité des cas, l'aplasie n'est associée à aucun des virus conventionnels responsables d'hépatites, notamment A, B, et C. Il s'agissait probablement d'un autre agent viral (le Transfusion transmitted virus ou TTV) mais dont la responsabilité dans ce syndrome n'est pas encore prouvée.

Enfin, il faut noter que ce syndrome est habituellement fatal en l'absence d'un traitement spécifique, notamment l'allogreffe de moelle osseuse.

b. infections virales :

Plusieurs espèces virales sont capables d'infecter les cellules médullaires chez l'homme, entraînant ainsi des désordres hématopoïétiques soit par une action directe soit par une réponse immunitaire de l'hôte.

Le Parvovirus B 19 est directement cytolytique et inhibe fortement la multiplication des progéniteurs érythroïdes tardifs : les CFU-E. Ce tropisme particulier du parvovirus explique la survenue in vivo de crises érythroblastopéniques aiguës [76].

Le virus d'Epstein-Barr ou EBV, responsable de la mononucléose infectieuse, est susceptible d'entraîner à la phase aiguë de la primo-infection une thrombopénie et même une pancytopénie. Des cas individuels d'aplasie médullaire associée à ce virus ont été également rapportés [5].

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH s'accompagne d'une pancytopenie. Celle-ci survient le plus souvent au stade de sida. Le mécanisme exact par lequel ce virus inhibe l'hématopoïèse in vivo reste incertain. De plus, sa capacité à infecter des précurseurs CD34⁺ est toujours très discutée. Des mécanismes moins directs, comme la génération d'anticorps dirigés contre les cellules hématopoïétiques, la sécrétion de facteurs solubles inhibiteurs, l'inhibition médiée par les lymphocytes T, l'induction de l'apoptose par des antigènes viraux et la dérégulation du réseau des cytokines intervenant dans l'hématopoïèse, sont probablement impliqués dans la physiopathogénie de ces pancytopenies [77].

Le Cytomégalo virus humain ou HCMV, comme tous les herpès virus, persiste toute la vie de l'hôte après la primo-infection. Les cellules endothéliales et les monocytes/macrophages jouent un rôle dans sa dissémination hématogène. Dans le tissu hématopoïétique, le stroma médullaire est en partie constitué de cellules de la lignée monocyttaire. L'infection des progéniteurs et l'altération du stroma peuvent ainsi former une double propagation de ce virus [78]..

c. Autres causes infectieuses :

Une grande étude épidémiologique menée récemment au Thaïlande a rapporté un risque significatif d'AM chez les éleveurs de canards et d'oies, ainsi qu'avec le manque de l'eau potable [59]. Il s'agit probablement d'une cause infectieuse liée aux mauvaises conditions d'hygiène en milieu rural.

2.3. Grossesse :

Les aplasies médullaires gravidiques sont des événements rares mais extrêmement graves. La mortalité maternelle est estimée à 20 et 60% des cas. Elle est liée essentiellement aux risques hémorragiques et infectieux. Les risques chez le fœtus sont : la prématurité, la mort fœtale intra-utérine et l'avortement spontané. Ils sont de l'ordre de 12,1 - 16,7 et 16,7% respectivement [79-80].

Le processus physiopathologique conduisant à une AM gestationnelle reste

encore mal connu. Deux hypothèses ont été émises :

- la première était celle impliquant le rôle d'un mécanisme dépendant de la grossesse et non une association fortuite comme pourraient le laisser suspecter le petit nombre de cas rapportés dans la littérature. Il existerait une balance entre l'hormone lactogène placentaire stimulant la médullopoïèse et les œstrogènes qui l'inhiberaient. L'AM gravidique résulterait d'un déséquilibre de cette balance. La grossesse agirait alors comme facteur de décompensation de l'état médullaire précaire ^[81].

Des observations cliniques plaident en faveur de ce mécanisme : d'une part, la notion de guérison spontanée de la maladie après la délivrance pouvant intéresser un tiers des patientes^[82], et d'autre part une récurrence qui peut survenir lors de grossesses ultérieures^[83].

- la deuxième hypothèse avait suggéré la possibilité d'une minime pancytopenie préexistante mais s'aggravant avec la grossesse. En effet, le caractère auto-immun des AM est classique et l'immunosuppression latente liée à la grossesse pourrait favoriser sa survenue ^[84-85]

Enfin, il y'a lieu de souligner que la prise en charge thérapeutique de ces syndromes dépend de l'âge gestationnel et de la sévérité de la maladie.

2.4. Maladies immunologiques :

Un lien statistique a été observé entre AM et antécédent de maladies dysimmunitaires, particulièrement la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, il n'a pas été possible de préciser si la survenue d'une AM est favorisée par le contexte dysimmunitaire ou si les anti-inflammatoires au long cours sont responsables de la maladie^[86].

En outre, des atteintes centrales plus ou moins dissociées des lignées sanguines sont décrites au cours de la fasciite à éosinophiles, et plus rarement au

cours de la polychondrite et des polymyosites. De même, la maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle constitue un modèle d'aplasie médullaire profonde et toujours fatale, ce qui souligne encore le rôle des lymphocytes et des cytokines solubles qu'ils produisent [5-43-63].

2.5.Syndrome d'hémoglobinurie paroxystique nocturne [50]

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), ou maladie de Marchiafava-Micheli, est une anémie hémolytique acquise liée à la sensibilité anormale des GR à l'action hémolytique du complément. Il s'agit en fait d'un désordre clonal acquis de la cellule souche hématopoïétique. Il est lié à une mutation somatique acquise touchant un gène indispensable à la synthèse de la molécule de glucosyl glucosyl-phosphatidyl-inositol "GPI", molécule d'ancrage membranaire de nombreuses protéines, notamment celles impliquées dans la régulation du complément.

Comme nous l'avons précisé plus haut (chapitre "physiopathologie"), 30% des patients atteints d'HPN se présentent initialement avec un tableau de pancytopénie chronique, pouvant progresser vers une aplasie médullaire. Celle-ci répond aux traitements immunosuppresseurs comme les autres aplasies médullaires. D'autre part, 30 à 40% des patients atteints d'AM et traités par immunosuppresseurs développent une HPN, habituellement d'expression uniquement biologique.

Sur le plan biologique, le test d'hémolyse en sérum acidifié (test d'Ham -- Dacie) est positif quand l'hémolyse est supérieure ou égale à 10%. Cependant, il manque de sensibilité. Le test diagnostique le plus fiable est l'analyse des cellules sanguines en cytométrie en flux avec des anticorps monoclonaux reconnaissant les protéines membranaires GPI. Le déficit peut être observé sur les GR, les GB et les plaquettes avec les anticorps monoclonaux CD55 et CD59, mais aussi, plus spécifiquement, avec CD 67 pour les polynucléaires et le CD 58 pour les lymphocytes. Cet examen est très sensible, pouvant mettre en évidence un clone déficitaire aussi minime que 3%.

2.6. Facteurs génétiques:

Tout comme les autres maladies auto-immunes, il existe probablement en cas d'AMA une susceptibilité individuelle génétique liée à l'antigène HLA-DR2 (prévalence deux fois plus élevée par rapport à la population générale)^[44] et à l'HLA DR 15 avec ses deux allèles: DRB 1 * 1501 et DRB 1 * 1502^[45-46].

D'autre part, certains désordres génétiques impliqués dans la genèse des AM constitutionnelles ont été récemment décrits chez une minorité de patients atteints d'AM acquise typique. Il s'agit en particulier ^[8-12-87] :

- * de l'anémie de Fanconi qui est la plus fréquente. C'est une affection à transmission autosomique récessive. Le tableau classique associe une petite taille, une dysmorphie faciale, des anomalies cutanées et des pouces et une pancytopenie d'apparition secondaire s'aggravant avec l'âge. Le diagnostic repose sur l'étude cytogénétique des lymphocytes circulants qui montre un excès de cassure chromosomique accentuée par des agents alkylants (mithomycine C "MCC", diépoxybutane "DEB", et chlorméthine). La génétique a mis en évidence une hétérogénéité génétique de la maladie, impliquant le rôle d'au moins 8 gènes (*FANCA*, *FANCC*, *FANCG*...) aux fonctions inconnues, affectés par de nombreuses mutations (65% étant des mutations de *FANCA*).

- * de la dyskératose congénitale se traduisant par une pigmentation réticulée de la peau, des leucoplasies muqueuses, et une dystrophie unguéale. Le développement d'une insuffisance médullaire est plus tardif. Le diagnostic repose sur la clinique et l'analyse des antécédents familiaux. Les formes à transmission liée à l'X sont liées à une mutation du gène *DKC1*, codant pour une protéine basique : "la dyskérine".

Une étude récente suggère que cette protéine pourrait intervenir dans le maintien des télomères. Ceux-ci apparaissent en effet de taille diminuée dans les cellules de patients atteints de cette anomalie, alors que l'activité télomérase paraît

réduite. Il en résulte une sénescence précoce des cellules progénitrices responsable de l'insuffisance médullaire.

*du syndrome de Shwachman-Diamond associant une neutropénie et une insuffisance pancréatique externe. Un retard de croissance et des anomalies osseuses sont aussi rapportés. Il existe un risque notable d'évolution vers une AM sévère.

Cette maladie est de transmission autosomique récessive, et la génétique a mis en évidence des mutations au niveau du gène SBDS.

A côté de ces désordres constitutionnels, d'autres anomalies cytogénétiques sont rapportées au moment du diagnostic d'AM acquise, apparemment idiopathique. Il s'agit toutefois d'événements peu fréquents. Parmi ces anomalies, citons : les trisomies 6 et 8, et la délétion du chromosome 7 [88].

2.7. Facteur socio-économique :

La pauvreté est un facteur favorisant une AM. En effet, dans l'enquête cas-témoins menée à Bangkok et dans deux régions rurales de la Thaïlande, le risque de survenue d'AMA a été inversement corrélé avec les revenus mensuels. Cela est vraisemblablement à des facteurs d'environnement, notamment les maladies infectieuses liées aux mauvaises conditions d'hygiène en zone rurale [89]. Ces résultats sont en accord avec ceux décrits en Afrique, plus précisément au Congo, où les couches les plus démunies étaient les plus concernées par la maladie, soit une proportion de 44% des cas [10]. Mais inversement, ce facteur de risque socio-économique n'a pas été retrouvé dans les pays développés, notamment en France [65-66] et aux Etats-Unis [67]

IV. DIAGNOSTIC DES AMA

A. Diagnostic positif :

Le diagnostic positif d'une AMA ne pose généralement aucune difficulté devant une pancytopénie avec moelle osseuse pauvre. Il repose initialement sur la réalisation d'un hémogramme devant l'existence d'un syndrome clinique d'insuffisance médullaire. Il est ensuite orienté par le myélogramme puis confirmé par la biopsie ostéo-médullaire.

1. Signes cliniques : [8-9]

Le début des symptômes est généralement brutal mais peut être plus insidieux. 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:

- un syndrome anémique : fait d'asthénie, de dyspnée d'effort, de vertige, de pâleur, parfois de tachycardie et de souffle systolique.
- un syndrome infectieux : la fièvre n'est jamais spécifique. Elle doit faire rechercher un foyer infectieux sous-jacent (sphère ORL, pulmonaire.....).
- un 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.

2. Signes biologiques :

Deux types de signes permettent d'établir le diagnostic positif d'une AMA : 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 [5-8]

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 $50 \times 10^9/l$) atteste du caractère central du déficit.

On observe aussi une leuconeutropénie, avec des polynucléaires neutrophiles ou PNN de moins de $1 \times 10^9/l$, et une thrombopénie (plaquettes $< 90 \times 10^9/l$).

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

- Le myélogramme [5-90-91]

Réalisé par simple aspiration des cellules médullaires, le myélogramme permet une identification des cellules sur des frottis. Il renseigne sur la composition cellulaire de la moelle osseuse.

Dans les aplasies médullaires, le frottis de moelle 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 des éléments non

myéloïdes : lymphocytes et/ou plasmocytes matures, cellules histiocytaires et macrophages, témoignant alors de la diminution des cellules de la lignée myéloïde.

Toutefois, un myélogramme normal n'élimine pas le diagnostic d'aplasie médullaire car la seule aspiration médullaire reflète mal la richesse du tissu hématopoïétique. Elle doit donc toujours être complétée par une biopsie.

Enfin, il y'a lieu de souligner qu'un myélogramme reste surtout utile pour faire le diagnostic des insuffisances médullaires à moelle riche, montrant alors des anomalies morphologiques dans les myélodysplasies et les carences vitaminiques, ou la présence de cellules anormales dans les leucémies, ou un envahissement médullaire dans les lymphomes et certains cancers. Il guide ensuite les autres explorations.

- 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 ^[91] .

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 ^[5-8-90].

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*^[92], non utilisée dans notre étude (voir figure n° 6).

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.

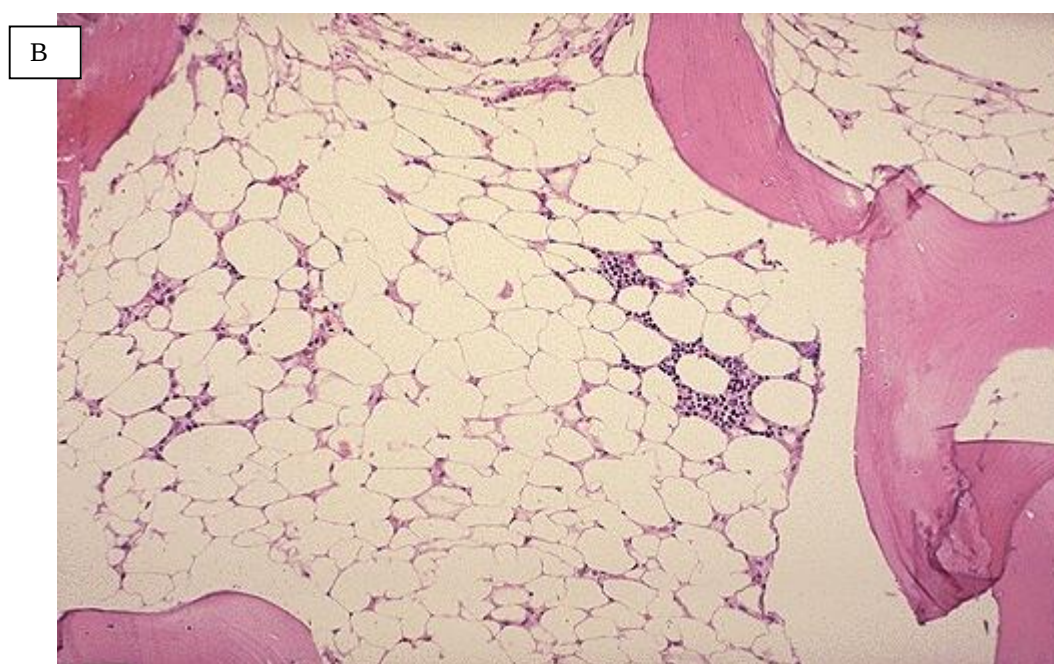
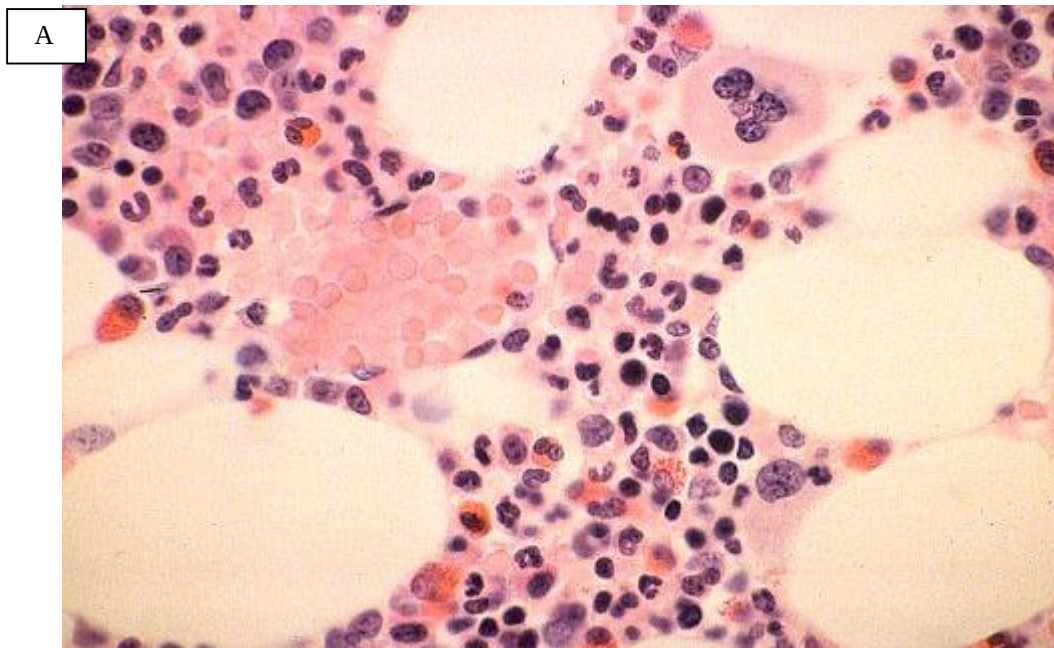


Figure n° 5: Aspect d' une moelle osseuse normale [A] et aplasique [B] à la BOM ^[93]

- 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 ^[92]

B. Diagnostic de gravité :

Après l'affirmation du diagnostic d'AMA, 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 2 : Grades de sévérité des syndromes infectieux et hémorragiques d'une AMA (D'après la classification du registre français d'étude des aplasies médullaires)^[66]

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 AMA ont été publiées dans la littérature^[94-95-96-97]. La plus utilisée est celle établie par le Groupe International d'Etude des Aplasies Médullaires (score pronostic de Camitta), définissant une AM sévère (AMS) dont la mortalité à court terme est élevée, par la présence de deux critères sanguins et d'un critère médullaire ^[95].

- critères sanguins : "polynucléaires neutrophiles inférieurs ou égaux à $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ", "plaquettes inférieures ou égales à $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ " et "réticulocytes inférieurs ou égaux à $24 \times 10^3/\text{mm}^3$ ".

- 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 (AMTS) si les critères de Camitta sont présents mais avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $0,2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ [96].

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

Toutefois, une pancytopénie ne signifie pas obligatoirement la présence d'une aplasie médullaire sous jacente. En effet, il faut systématiquement éliminer certaines hémopathies pouvant se traduire par un tableau clinique d'insuffisance médullaire. Il s'agit en particulier[6-8-12-63].

- des envahissements médullaires par les blastes (leucémie myéloïde aigue dans sa forme hypoplasique) ou par d'autres cellules anormales hématologiques (leucémie à lymphocytes granuleux, leucémie à tricholeucocytes...). Le myélogramme permet de poser le diagnostic.
- de la myélodysplasie hypoplasique qui pose parfois le problème de diagnostic différentiel, notamment chez le sujet âgé. Elle est identifiée au myélogramme sur des signes de dysérythropoïèse, de dysgranulopoïèse et de dysmégacaryocytopoïèse.
- de la myélofibrose primitive, soupçonnée devant une splénomégalie et des anomalies morphologiques des hématies. La biopsie ostéo-médullaire est la clé du diagnostic.

C. Diagnostic étiologique : [8-12-13]

Il repose sur un interrogatoire soigneux, faisant préciser le mode d'installation des symptômes (aigu ou progressif), l'exposition à des toxiques professionnels, médicamenteux ou domestiques, les antécédents hématologiques personnels, notamment l'HPN, mais aussi familiaux (aplasie de Fanconi, dyskératose...).

L'examen clinique peut révéler l'existence de signes évoquant une aplasie d'origine congénitale, particulièrement un syndrome dysmorphique caractéristique de l'anémie de Fanconi.

Enfin, certains examens paracliniques s'avèrent nécessaires, et pourront apporter des arguments confirmant ou infirmant certaines étiologies:

- le bilan hépatique à la recherche d'une éventuelle élévation du taux des transaminases, pouvant faire évoquer la possibilité d'un syndrome AMA-hépatite, bien que ce risque soit négligeable.
- les sérologies virales : HIV, hépatites A, B, C et plus rarement EBV.
- l'immunophénotypage sanguin en cytométrie qui permet d'identifier un déficit d'expression des protéines GPI (le CD55 ou DAF, CD59 ou MIRL) sur les hématies et les polynucléaires, caractéristique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- l'étude cytogénétique qui est fortement recommandée. Le caryotype lymphocytaire est indiqué chez l'adulte de moins de 30 ans, permettant de poser le diagnostic de l'aplasie de Fanconi en montrant un taux élevé de cassures chromosomiques spontanées, amplifiées par les agents alkylants.

Le caryotype médullaire, quant à lui, identifie des anomalies clonales chez 15 à 60% des aplasies constitutionnelles et des aplasies secondaires à l'exposition aux dérivés du benzène ou aux radiations ionisantes.

Etant donné que l'AMA sévère est une urgence thérapeutique, un bilan pré thérapeutique doit être rapidement réalisé. Il comporte les examens suivants :

- le groupage sanguin avec phénotypage érythrocytaire complet et la recherche d'agglutinines irrégulières,
- le bilan hépatique,
- l'ionogramme sanguin avec étude de la fonction rénale,
- le bilan d'hémostase,
- le typage HLA du patient jeune (moins de 55 ans) et de sa fratrie.

V. TRAITEMENT DES AMA :

Le traitement médical actuel des AMA a pour principaux objectifs:

- d'améliorer la survie des patients et de réduire les complications liées à l'AM (anémie, complications infectieuses et hémorragiques),
- d'atténuer le plus longtemps possible les conséquences des symptômes sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient et des accompagnants proches,
- d'améliorer la qualité de vie,
- et de limiter au maximum les effets indésirables du traitement.

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'AMA comporte deux principaux volets :

- un traitement symptomatique de réanimation hématologique (transfusions sanguines, antibiotiques, antifongiques....).
- un traitement étiopathogénique faisant appel à la greffe de moelle osseuse allogénique ou au traitement immunosuppresseur associant classiquement sérum antilymphocytaire et ciclosporine [5-6-9] .

A. Traitement symptomatique :

Quel que soit le traitement spécifique choisi, une place fondamentale revient au traitement symptomatique qui joue un rôle important dans l'amélioration à court terme du pronostic d'AMA^[5].

1. Transfusion sanguine :

1.1. 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^[8-9].

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^[98]. 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 défériprone (Ferriprox ® ou Kelfer ®), 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 ^[99].

1.2. Correction de la thrombopénie : [8-9]

La transfusion plaquettaire doit être proposée seulement s'il existe un syndrome hémorragique préoccupant et pour maintenir un chiffre supérieur à $10 \times 10^9/l$ 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, croit 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.

2. Traitement anti-infectieux : [8-100]

Dans les AM, le risque infectieux est élevé dès que les PNN sont inférieurs à $0,5 \times 10^9/l$ 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.

B. 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). L'âge du patient, la sévérité de son aplasie ainsi que la présence ou non d'un donneur HLA-identique conditionnent fortement le choix [6-11-12]. Parmi les traitements indiqués, citons :

- l'allogreffe de moelle osseuse.
- les traitements immunosuppresseurs.

Judith Marsh^[12] avait proposé des algorithmes pour le traitement des AMA, sévères et non sévères lors du congrès de l'*American Society of Hematology* en 2006 (voir figures ci-dessous). Ces algorithmes méritent d'être revus au fur et à mesure que la réanimation hématologique progresse.

Figure n°7a : algorithme pour le traitement des AMA non sévères [12]

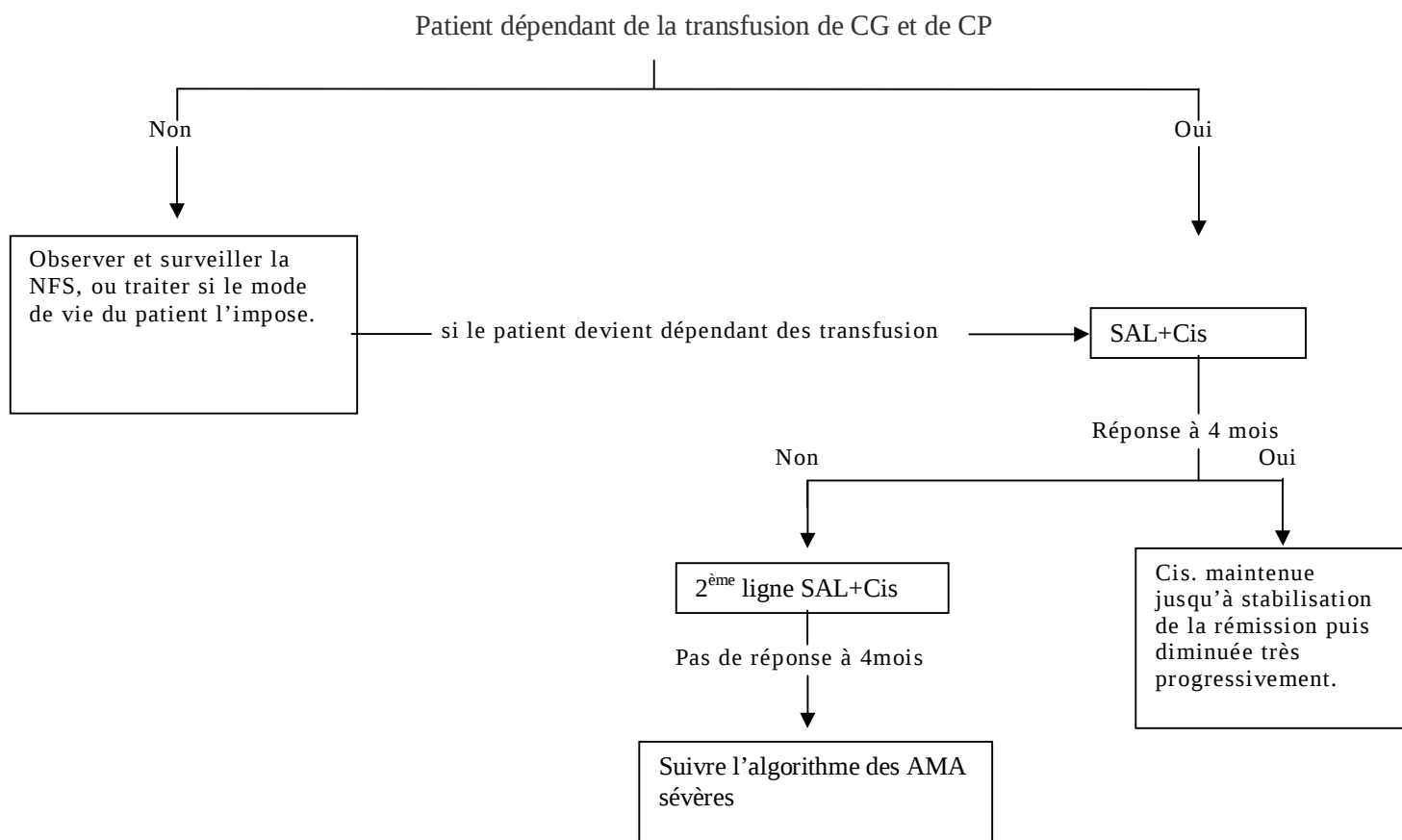
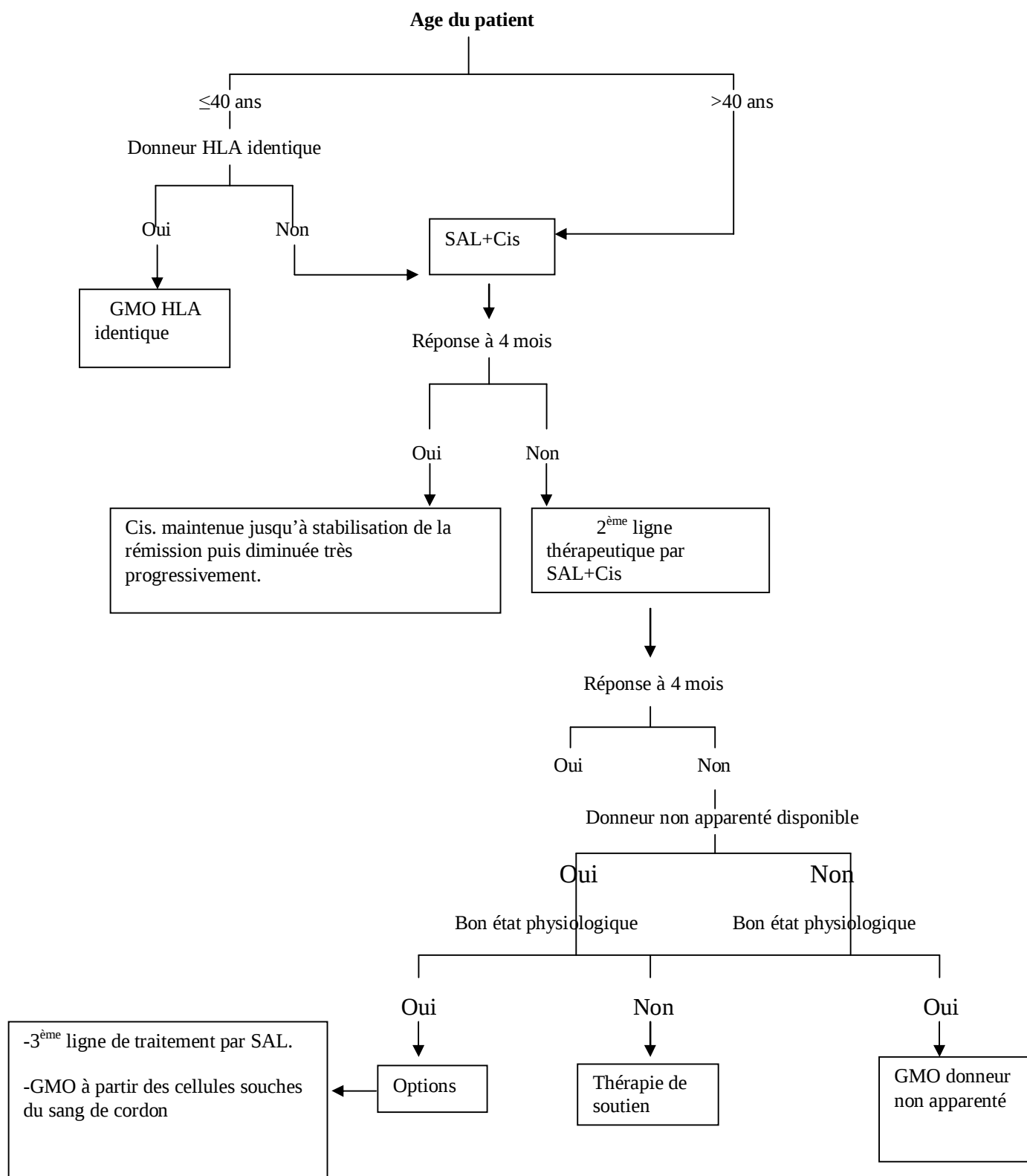


Figure n°7b : algorithme pour le traitement des AMA sévères [12]



1. Greffe de moelle osseuse allogénique (GMO) :

La première greffe de moelle osseuse allogénique a été réalisée en 1961. Elle est considérée comme étant le seul traitement réellement curatif de l'AM. Elle consiste en effet à remplacer le tissu hématopoïétique déficient d'un patient par une moelle osseuse issue d'un donneur sain ^[101-102-103] .

L'allogreffe implique la réalisation, chez le receveur, d'un conditionnement qui a pour but de détruire le système immunitaire du receveur pour prévenir le rejet de greffe. Le conditionnement est suivi de la transfusion du greffon de cellules souches hématopoïétiques ^[103].

1.1. Indications: ^[6]

L'indication de la greffe de moelle au cours des AMA est établie à l'aide de certains critères. Ceux-ci sont liés essentiellement à l'âge du malade, à la gravité de son aplasie et à l'existence d'un donneur. En effet, cette thérapeutique ne s'adresse qu'aux sujets jeunes, présentant la forme sévère de la maladie et ce en présence d'un donneur HLA géno-identique.

1.2. Principes et méthodes:

1.2.1. Choix du donneur: ^[104]

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. Il a été en effet démontré dans cette situation que les différences HLA et la sévérité de la réaction du greffon contre l'hôte (ou GvH) sont liées.

1.2.2. 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 ^[103].

Un comptage des cellules nucléées doit assurer un volume de 2 à 3×10^8 /kg de poids du receveur. Cette dose doit être respectée puisqu'elle est inversement corrélée au risque de non-prise de la greffe ^[103-105-106].

- 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 ^[103-104] ;

- Sang placentaire : [107-108-109]

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. En outre, la "naïveté" du système immunitaire pourrait diminuer l'intensité

et la fréquence de la GvH. Ces propriétés permettent de pratiquer ces greffes dans des situations où il existe une ou plusieurs différences HLA.

1.2.3. conditionnement pré-greffe :

Actuellement, le conditionnement de référence dans les aplasies médullaires acquises sévères, en cas d'allogreffe en situation HLA compatible, est l'association du sérum antilymphocytaire (15 mg/Kg/jour pendant 5 jours) et du cyclophosphamide (200 mg /kg/jour répartie en 4 doses quotidiennes) ^[110].

Par ailleurs, le protocole de conditionnement doit être plus fortement immunosuppresseur dans les greffes réalisées en situation non compatible, et ce en raison du risque accru de réaction du greffon contre l'hôte, de non-prise et de rejet ^[103]. De ce fait, l'EBMT préconise à présent l'emploi de faibles doses de cyclophosphamide (300 mg/m² x 4 jours) en association avec de la fludarabine (35 mg/kg x 4 jours) et du sérum antilymphocytaire ^[11].

1.3. Complications post-greffe :

1.3.1. Réaction du greffon contre l'hôte ^[103-104-111]

La maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD (Graft Versus Host Disease) est la principale complication des greffes de moelle osseuse. Elle est due à la reconnaissance par les lymphocytes T du donneur des antigènes d'histocompatibilité différents du receveur, ce qui provoque la lyse des cellules de l'hôte. Elle se traduit par des manifestations cliniques variables en terme d'intensité, de gravité et d'organes atteints. Les cibles étant principalement : la peau, le tube digestif et le foie.

Il existe deux formes de GVHD: aigue survenant de J 1 à J100 après la greffe et concerne 40 à 90% des patients, et chronique apparaissant en règle à partir du 3^{ème} mois mais parfois plus tôt.

La fréquence et la gravité de la GVHD imposent un traitement préventif systématique. Il consiste en l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur en

post-greffe, associant habituellement de la ciclosporine, du méthotrexate, et des corticoïdes. Le traitement curatif est indiqué pour les GVHD de haut grade de sévérité. Il fait appel à de fortes doses de corticoïdes ou à du sérum antilymphocytaire. Des résultats encourageants ont été également rapportés avec de nouveaux immunosuppresseurs (le Mycophénolate mofétil ou MMF).

1.3.2. Non prise et rejet de greffe ^[103]:

La non-prise peut être liée à un rejet ou à une inhibition de l'hématopoïèse toxique ou infectieuse (virale). Le rejet ou HVG (host versus graft effect) est dû à la persistance, après le conditionnement, de lymphocytes T de l'hôte capables de s'activer et de rejeter le greffon.

L'HVG demeure une complication rare (moins de 2 %) après une greffe de moelle géno-identique, utilisant un conditionnement plus immunosuppresseur. Elle est favorisée par :

- la disparité HLA entre le donneur et le receveur,
- l'allègement de l'immunosuppression du conditionnement pré-greffe,
- l'utilisation d'un greffon pauvre en cellules CD34⁺.

Dans les situations à haut risque d'HVG, la prévention repose sur la modification du conditionnement le rendant plus immunosuppresseur et l'augmentation du nombre de cellules souches CD 34⁺ greffées par l'utilisation d'un greffon de cellules souches périphériques (CSP).

1.3.3. Complications infectieuses : ^[104]

Les infections les plus fréquentes dans les premiers mois post-greffe sont dues aux virus du groupe Herpès : Herpès simplex dans les premiers mois, CMV du 2^{ème} au 5^{ème} mois, et virus de la varicelle et du zona vers le 6^{ème} mois.

Le déficit de l'immunité cellulaire, persistant environ 12 mois, se traduit également par un risque accru d'infections bactériennes (salmonelles,

mycobactéries, légionnelles...), fongiques (candidoses, aspergilloses...) ou parasitaires (pneumocystose, toxoplasmose...).

1.3.4. Autres complications de l'allogreffe : [103]

Elles sont principalement dues au conditionnement et aux traitements immunosuppresseurs. Elles peuvent être :

- précoces : c'est le cas des pneumopathies interstitielles, de la maladie veino-occlusive du foie ou de la leucoencéphalites démyélinisante.
- tardives : cataracte, dysfonctionnement thyroïdien, perturbation de la croissance chez l'enfant, stérilité définitive, et apparition de tumeurs solides.

1.4. Résultats de la greffe:

1.4.1. En situation HLA-identique:

La GMO à partir d'un donneur HLA-identique reste le meilleur traitement des AMA sévères. Les données récentes avec ce type de greffe montrent une amélioration des résultats à long terme permettant d'espérer aujourd'hui une probabilité de survie de l'ordre de 80-90 %. De plus, le risque de maladie du greffon contre l'hôte a diminué alors que le risque de non-prise ou de rejet du greffon est resté relativement constant.

L'analyse des facteurs pouvant expliquer ces résultats satisfaisants a souligné le rôle des mesures de réanimation hématologique (antibiotiques, antiviraux, politique transfusionnelle,.....) et surtout le bénéfice des nouveaux protocoles de conditionnements pour la greffe, notamment l'introduction de la ciclosporine dans la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte [7].

Néanmoins, certains facteurs influent défavorablement sur la survie chez les sujets aplasiques allogreffés. Il s'agit en particulier [11]:

- des transfusions multiples avant la greffe ;
- de l'âge avancé des patients (résultats moins encourageant chez les sujets âgés de plus de 40 ans comparativement aux sujets plus jeunes);

- du traitement préalable à la greffe par du SAL ou des androgènes ;
- de l'emploi de l'irradiation dans le conditionnement pré-greffe ;
- de la survenue d'une GVHD aigue de haut grade de sévérité.

1.4.2: En situation non HLA-identique^[11]

L'allogreffe non apparentée est indiquée en l'absence d'un donneur HLA compatible ou en cas de non réponse à une ou plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs par sérum antilymphocytaire et ciclosporine.

Les anciens résultats de ce type de greffe (jusqu'à fin 1990) étaient très mauvais, avec une survie à long terme d'environ seulement 30 à 40% en raison d'une forte incidence de la maladie du greffon contre l'hôte et des infections.

Depuis quelques années, on assiste à une amélioration des résultats. En effet, le taux de survie s'élève actuellement à 70%. Cela est lié à certains facteurs :

- a. l'exclusion de l'irradiation corporelle totale ou TBI des protocoles de conditionnement pré-greffe ;
- b. la généralisation des techniques de typage HLA en biologie moléculaire de haute résolution, permettant un meilleur appariement entre le donneur et le receveur;
- c. l'amélioration des moyens du traitement symptomatique.

2. Traitements immunosuppresseurs :

Le traitement immunosuppresseur par ciclosporine (Cis.) et sérum antilymphocytaire (SAL) avait permis de développer une nouvelle approche thérapeutique pour les patients aplasiques ne pouvant bénéficier d'une GMO (absence de donneur HLA compatible ou âge avancé) ^[9].

L'efficacité de ce traitement conforte les arguments physiopathologiques évoqués in vitro. Il permet bien évidemment la reconstitution hématologique en bloquant l'activité inhibitrice des lymphocytes T ^[8]. De façon

plus intéressante, il donne un taux de survie à long terme qui est proche de la GMO dans certains cas (voir figure n°8).

Toutefois, l'hématopoïèse d'un patient après traitement immunosuppresseur reste profondément anormale et potentiellement sujette à une évolution clonale (HPN, myélodysplasie ou leucémie aiguë)^[5-9-11]

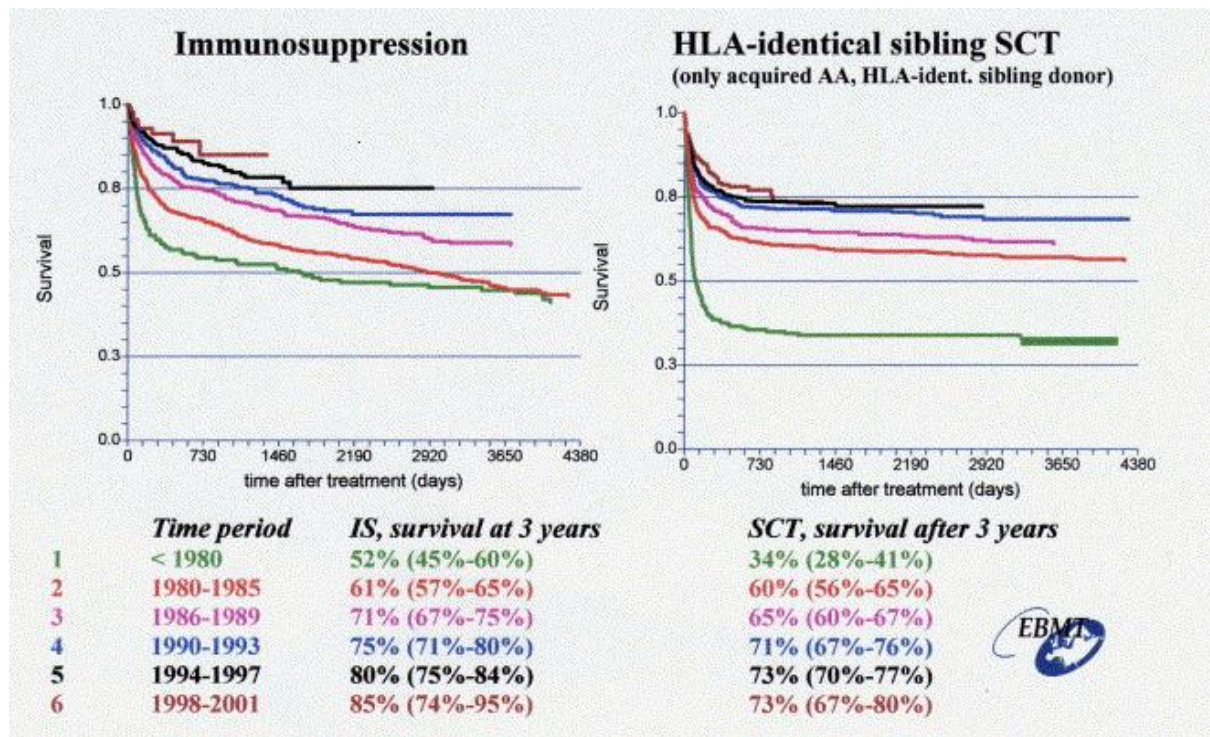


Figure n°8 : La survie après greffe HLA-identique et traitement immunosuppresseur dans les AMA (D'après le registre de l'EBMT pour l'an 2003) ^[11]

Nous commencerons par rappeler les modalités du traitement des AMA par certaines molécules. Les résultats récents en matière de leurs efficacités, notamment le sérum antilymphocytaire et la ciclosporine, seront rapportés en détail dans le chapitre "discussion".

2.1. Sérum antilymphocytaire (SAL):

L'emploi du sérum antilymphocytaire dans le traitement des AM a été initié en France par le professeur *Mathé* ^[34]. En fait, ce sont *Speck* et ses collègues qui ont mené les premières expériences in vitro à partir de modèles animaux (lapins après

induction d'une aplasie toxique) pour démontrer l'effet de ce traitement au cours des AM^[6].

Il s'agit de sérums hétérologues. Des lymphocytes ou des thymocytes humains sont injectés à des animaux, plus volontiers des lapins. Ceux-ci s'immunisent contre les nombreux antigènes portés par ces cellules. Leur sérum est recueilli par saignée, soumis à de différentes opérations de purification (isolement de la fraction IgG) et d'absorption (élimination d'autres anticorps antiplaquettes et anti-érythrocytes) ^[112].

Depuis 1988, seuls les thymocytes sont utilisés. Donc, depuis cette date, le SAL correspond à des immunoglobulines antithymocytes humains (thymoglobulines®). Ce sérum conservera cependant l'appellation de lymphoglobuline® et donc de SAL ^[113].

L'action immunosuppressive du SAL chez les patients et ses propriétés immunomodulatrices in vitro sont reconnues depuis des années. Néanmoins, son mécanisme d'action demeure très incomplètement élucidé. L'étude menée par *Rebellato* et ses collègues concernant la spécificité des anticorps contenus dans ce sérum, a montré que ceux qui persistaient le plus longtemps in vivo étaient dirigés contre des molécules qui assurent la transduction du signal d'activation du lymphocyte T et contre des molécules d'adhésion^[114].

D'une part, les hémorragies et les infections ne sont pas des contre-indications-absolues du SAL^[115]. 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 ^[112-115].

D'autre part, la posologie préconisée chez les patients aplasiques est de 15 mg/Kg/jour en une seule cure intraveineuse de 5 jours ^[116]. On peut obtenir une réponse dans un délai médian de 120 jours. Il semble alors approprié d'avoir au moins 4 mois de recul pour faire une deuxième tentative par une autre cure de ce

sérum. Cette réponse peut être complète (RC), se définissant selon les critères établis par l'EBMT pour une AMA sévère comme suit: une indépendance transfusionnelle avec une hémoglobine $> 11\text{g/dl}$, des polynucléaires neutrophiles $> 1500/\text{mm}^3$, et des plaquettes $> 100.000/\text{mm}^3$. Elle peut aussi être partielle (RP) nécessitant la présence d'une indépendance transfusionnelle, avec un seuil de 8g/dl pour l'hémoglobine, $500/\text{mm}^3$ pour les PNN et $30\ 000/\text{mm}^3$ pour les plaquettes^[117].

Par ailleurs, la toxicité liée au sérum antilymphocytaire est principalement de nature allergique face à l'injection de protéines hétérologues : frissons et fièvre imposant un ralentissement de la vitesse de perfusion (jusqu'à 24 heures pour chaque dose), éruptions cutanées, prurit, maladie sérique, et très rarement anaphylaxie vraie. Les techniques actuelles de purification ainsi que l'association de corticoïdes (Prednisolone 1 à 2mg/kg/jour), permettent de réduire significativement ces effets secondaires. De plus, l'administration de ce sérum est suivie invariablement par une rapide et profonde chute du nombre des lymphocytes périphériques. De même, une thrombopénie périphérique est possible, mais rarement inquiétante^[112-115].

2.2. Ciclosporine (Cis.) :

La ciclosporine est un polypeptide d'origine fongique. Elle a été isolée en 1970 dans un champignon "le *Tylopocladium inflatum*" à partir d'un échantillon de terre recueilli dans le cadre de recherche sur les antibiotiques^[118] .

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^[112] .

La ciclosporine est actuellement commercialisée dans deux formulations différentes. La plus ancienne est une solution huileuse existant sous forme de capsules ou de solution buvable " Sandimmun®". La deuxième formulation est une microémulsion "Néoral®" (capsules à 10, 25, 50 et 100mg) ^[119] qui a été développée pour améliorer l'absorption digestive de la ciclosporine et réduire la variabilité interindividuelle. La concentration sanguine maximale est atteinte plus rapidement (entre 1 à 2 heures après la prise) et la biodisponibilité est de 40%^[120].

Dans les aplasies médullaires acquises sévères, la ciclosporine est administrée à la posologie de 6mg/kg par voie orale divisée en deux prises. Cette dose initiale sera ensuite adaptée pour maintenir des taux résiduels correspondant à 150 ng/ml de ciclosporine dans le sang total ^[119]. Le traitement est poursuivi à pleine dose pendant 6 mois au minimum, avec diminution progressive ensuite selon une nouvelle approche établie récemment par certains auteurs ^[115] (voir chapitre discussion).

Par ailleurs, les effets indésirables de la ciclosporine se traduisent principalement par : une néphrotoxicité d'où la nécessité de la surveillance des taux sériques de la Cis. et de la fonction rénale, une hypertension artérielle, une neurotoxicité (tremblement fin des extrémités, paresthésies...), une hépatotoxicité, une hypertrophie gingivale, un hirsutisme, et une hyperkaliémie. A long terme, la complication essentielle est l'hypercholestérolémie avec élévation du LDL-cholestérol. Le traitement par ciclosporine favorise aussi la survenue d'infections, notamment à *Pneumocystis carinii* dont la prophylaxie fait appel à une administration de la pentamidine par voie inhalée ^[7-43-112].

2.3. Autres molécules d'utilisation récente :

2.3.1. 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

déshydrogénase, enzyme clé de la synthèse de novo des bases puriques. Cet agent inhibe ainsi la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire [7].

Combiné au SAL et à la Cis. dans une étude sur 104 malades aplasiques, le Mycophénolate mofétil a été bien toléré. Le taux de réponse était de 62%. La rechute quant à elle était estimée à 37%. La survie globale était de 80% à 4 ans.

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 [121].

2.3.2. 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 G₁ de la division cellulaire [7-112].

Le Sirolimus a été tenté dans le traitement des AMA en association avec la Cis. et le SAL. Les résultats rapportés n'étaient pas meilleurs que ceux des deux agents administrés en monothérapie[7].

2.3.3. Daclizumab (Zenapax):

Le Daclizumab est un anticorps monoclonal anti-récepteur des lymphocytes activés (anti-récepteur de l'interleukine 2 ou Anti-RIL2) [13-43]

Testé en cas d'AMA modérée, cet agent avait permis une amélioration des cytopénies avec diminution des besoins transfusionnels chez six patients parmi seize. La toxicité liée au traitement a été moindre [122]. D'autres études sont toutefois nécessaires pour préciser sa place dans l'arsenal thérapeutique des AMA.

2.3.4. Alemtuzimab (Mabcampath®):[7-13]

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.

Récemment, l'Alemtuzimab a été testé chez huit patients aplasiques réfractaires à un traitement initial par du SAL. Une réponse a été observée chez la moitié des patients. La toxicité médicamenteuse a été moindre. Suite à ce travail, une étude randomisée est actuellement en cours au NIH (National Heart Lung and Blood Institute de Bethesda) pour juger de l'efficacité de ce nouvel médicament dans le traitement des AMA sévères.

3. Autres thérapeutiques d'AMA :

A côté des médicaments immunosuppresseurs, d'autres molécules peuvent être utilisées dans le traitement des AMA.

3.1. Les facteurs de croissance hématopoïétiques(FCH):

Comme cela a été précisé dans le chapitre concernant la physiopathologie, l'AMA 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 ^[123]:

- en cas d'infection sévère ne répondant pas aux antibiotiques intraveineux et résistant aux agents antifongiques ;

- en association avec un traitement immunosuppresseur. En effet, il a été démontré que cette association améliore la survie des patients comparativement aux résultats du traitement immunosuppresseur utilisé seul (voir chapitre discussion).

Les autres facteurs de croissance ne doivent être utilisés dans l'AMA qu'avec une extrême prudence ^[124]. 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.

3.2. 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^[125-126]. L'avènement de la Cis. 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^[113]

Par ailleurs, les effets indésirables des androgènes sont représentés essentiellement par les signes de virilisation, la toxicité hépatique et le risque d'adénocarcinome hépatique^[8].

3.3. Les corticoïdes : ^[6-113]

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

1- 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.

2- 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.

3.4. Le Cyclophosphamide :

Le groupe de Johns Hopkins a publié en 1996 des résultats impressionnants avec 90 % de rémissions complètes après un traitement par cyclophosphamide seul (sans greffe) à la dose de 180 mg /kg^[127].

Suite à ce travail, 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^[128].

Il n'y a donc aucune place pour le cyclophosphamide à ces doses, sans greffe, dans le traitement des aplasies médullaires.

MATERIEL ET METHODES

I. Type et Population de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur les aplasies médullaires , suspectées sur des myélogrammes traités au laboratoire d'hématologie biologique du CHU Hassan II de Fès et confirmés par étude anatomopathologique sur BOM au laboratoire d'anatomie pathologique du même CHU sur une période de 20 mois allant du mois de Janvier 2011 au mois d'août 2012.

Nous avons inclus dans notre étude les patients hospitalisés au service de médecine interne ayant une aplasie médullaire acquise.

Nous avons exclus de cette étude :

- les patients externes,
- les AM constitutionnelles,
- les formes secondaires à une chimio-radiothérapie anticancéreuse.

Nous avons étudié chez ces patients les paramètres liés :

- Ø à la population étudiée : âge, sexe, profession , niveau socio-économique, antécédents, pathologie sous jacente...
- Ø à l'aplasie médullaire : date de diagnostic, présentation clinique et biologique, gravité clinique et biologique, bilan étiologique, traitements, évolution...

II. Recueil des données

Les données de cette étude rétrospective ont été collectées pour chaque patient par exploitation de son dossier médical au service de médecine interne. Pour chaque patient une fiche de recueil de données a été remplie comportant les informations suivantes (figure n°9 :fiche de recueil)

Figure n °9 :

fiche de recueil =Aplasie médullaire acquise

Identification :

Nom/prénom : Sexe : Homme " Femme "
Profession : Age :
Origine géographique : Adresse :
Habitat : Urbain " Rural "
Niveau socio-économique :

Antécédents personnels

1.Antécédents d'irradiation : Oui " Non " Si oui : accidentelle " thérapeutique "
2.Exposition aux produits toxiques : Oui " Non " Si oui lesquels :
3.Prise de médicaments : Oui " Non "
Si oui : lesquels
Dose reçue : Durée :
4.Antécédents de maladie sous-jacente : Oui " Non "
Si oui : laquelle
5.Grossesse en cours : Oui " Non " Si oui : âge gestationnel

Antécédents familiaux

Cas d'aplasie médullaire dans la famille : Oui " Non "
Si oui : lien de parenté

Diagnostic d'aplasie médullaire

Date du diagnostic / / Délai signes cliniques-diagnostic :

Présentation clinique : **Syndrome hémorragique** Oui " Non "
Si oui , signes
 Syndrome infectieux Oui " Non "
Si oui , signes
 Syndrome anémique Oui " Non "
Si oui , signes

Evaluation de la gravité clinique au diagnostic

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

Présentation biologique initiale

Hémogramme du : / /

Hb.(g/dl)	VGM	CCMH	Réticulocytes (10 ³ /mm ³)	Plaquettes (10 ³ /mm ³)	Leucocytes (10 ³ /mm ³)	PNN (10 ³ /mm ³)

Myélogramme : Oui Non

Si oui , date : / /

Résultats :

Biopsie de moelle : Oui Non

Si oui , date : / /

Résultats :

Evaluation de la gravité biologique au diagnostic (critères de Camitta) :

Polynucléaires neutrophiles : <200/ mm3	Non	<500/ mm3	Non
Plaquettes : <20000/mm3	Oui	Non	Non
Réticulocytes : <20000/mm3	Oui	Non	Non

Aplasie médullaire : très sévère sévère

Bilan étiologique :

Sérologie virale positive :

HIV	Oui	Non
Hépatite B	Oui	Non
Hépatite C	Oui	Non

Cause d'aplasie médullaire retenue : idiopathique " " " "
Secondaire " " " " si oui : cause

Bilan pré-thérapeutique :

1. Groupage sanguin :	Oui	Non
2. Phénotypage érythrocytaire complet :	Oui	Non
3. Typage HLA du patient et de sa fratrie	Oui	Non
4. Fonction rénale : Urée (g/l)	Créatinine (mg/l)	
5. Bilan hépatique :		
ASAT (UI/L)	ALAT (UI/L)	Bilirubine totale (mg/l)
Δ GT (UI/L)	PAL (UI/L)	
6. Bilan d'hémostase : TP :	TCK :	

Traitement mis en place :

1. Traitement symptomatique

a -Réanimation transfusionnelle

concentrés érythrocytaires : Oui " Non "

si oui , nombre de transfusion durant le suivi

concentrés plaquettaires : Oui " Non "

si oui, nombre de transfusion durant le suivi

b -Traitement anti infectieux

Antibiotique	Oui "	Non "	si oui ,lesquels
Antifongiques	Oui "	Non "	si oui lesquels
Antiviraux	Oui "	Non "	si oui lesquels

2. Traitement étiopatogénique

a-Sérum anti lymphocytaire(SAL)	Oui "	Non "
--	--------------	--------------

Si oui début du traitement : / /

Délai entre diagnostic et traitement :

Posologie et durée d'administration :

Complications immédiates : Oui " Non " Si oui, lesquels

b-Ciclosporine(Cis.) :	Oui "	Non "
-------------------------------	--------------	--------------

Si oui début du traitement : / /

Délai entre diagnostic et traitement :

Posologie initiale : (mg/kg) ; dose maximale (mg/kg)

Durée du traitement

c-Androgènes :

Si oui, produit posologie

Oui " **Non "**

durée du traitement

d-Corticothérapie :

Si oui, produit posologie

Oui " **Non "**

durée du traitement

e-Facteurs de croissance hématopoétiques :

Si oui, produit posologie

Oui " **Non "**

durée du traitement

f-Greffe de moelle osseuse :**Oui "** **Non "****Suivi des malades****1. Le patient est-il toujours suivi dans le service ?****Oui "** **Non "**

Si oui, durée

Si non, pourquoi ?

Transfert " vers quel service ?

Perdu de vue " après un suivi de

Décès " date cause

2. Evolution globale du malade au cours du suivi :**-Rémision complète : Oui " Non "**

Si oui, délai

Dernières nouvelles

-Rémision partielle oui non

Si oui, délai

Dernière nouvelle

-Rechute oui non

Si oui, délai

-Complications sous traitementsSymptomatiques **Oui "** **Non "** Si oui, lesquelsSpécifiques **Oui "** **Non "** Si oui, lesquels**3. Dernière évaluation biologique du malade :****Hémogramme du / /**

Hémoglobine g/dl

Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$ Polynucléaire neutrophiles $\times 10^3/\text{mm}^3$ **Biopsie médullaire : Oui " Non "**

Si oui, date / /

Résultats

III. DEFINITIONS :

-Les critères actuellement établis pour définir l'aplasie médullaire sont les suivants

[6-12-13] :

- une pancytopénie se définissant par la présence d'au moins deux des trois critères suivants : "l'hémoglobine < 10 g/dl, le taux des plaquettes $< 100 * 10^3/mm^3$ et le taux des polynucléaires neutrophiles $< 1.5 * 10^3/mm^3$ ".
- une hypocellularité médullaire au dessous de 30%, se caractérisant par un tissu hématopoïétique pauvre remplacé par des cellules adipeuses, en l'absence de prolifération tissulaire anormale.

-Un syndrome d'insuffisance médullaire globale ou dissociée comporte:

- un syndrome anémique : fait d'asthénie, de dyspnée d'effort, de vertige, de pâleur, parfois de tachycardie et de souffle systolique.
- un syndrome infectieux : la fièvre n'est jamais spécifique. Elle doit faire rechercher un foyer infectieux sous-jacent (sphère ORL, pulmonaire.....).
- un 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.

IV. Analyse statistique des résultats

La saisie des données a été réalisée en utilisant un logiciel EXCEL.

Les analyses descriptive et univariée ont été réalisées en collaboration avec le laboratoire de biostatistique et de recherche clinique et épidémiologique de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès à l'aide du logiciel Epi info 2007 .

Le taux d'aplasie médullaire acquise a été exprimé en prévalence.

Les résultats de l'analyse descriptive sont exprimés en effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives et en moyennes $\pm$ écarts types pour les variables quantitatives.

Pour l'analyse univariée, la comparaison de deux pourcentages a été réalisée par le test de chi 2 ou le test exact de Fisher, et la comparaison de deux moyennes par le test de Student.

Une analyse globale des facteurs des pronostic des aplasies médullaires acquises a été réalisée. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

RESULTATS

I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

1. Prévalence

Le présent travail a été effectué sur une période de 20 mois, de Janvier 2011 à août 2012. Sur les 60 myélogrammes reçus au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès pour pancytopenie arégénérative et en provenance du service de médecine interne , nous avons colligé 11 cas d'aplasie médullaire acquise soit une prévalence de 18%.

2. Répartition par âge et par sexe :

Notre série a comporté 7 patients de sexe masculin (63,6%) et 4 de sexe féminin (36,4 %), soit un sexe ratio (H/F) de 1,75 (figure n°2).

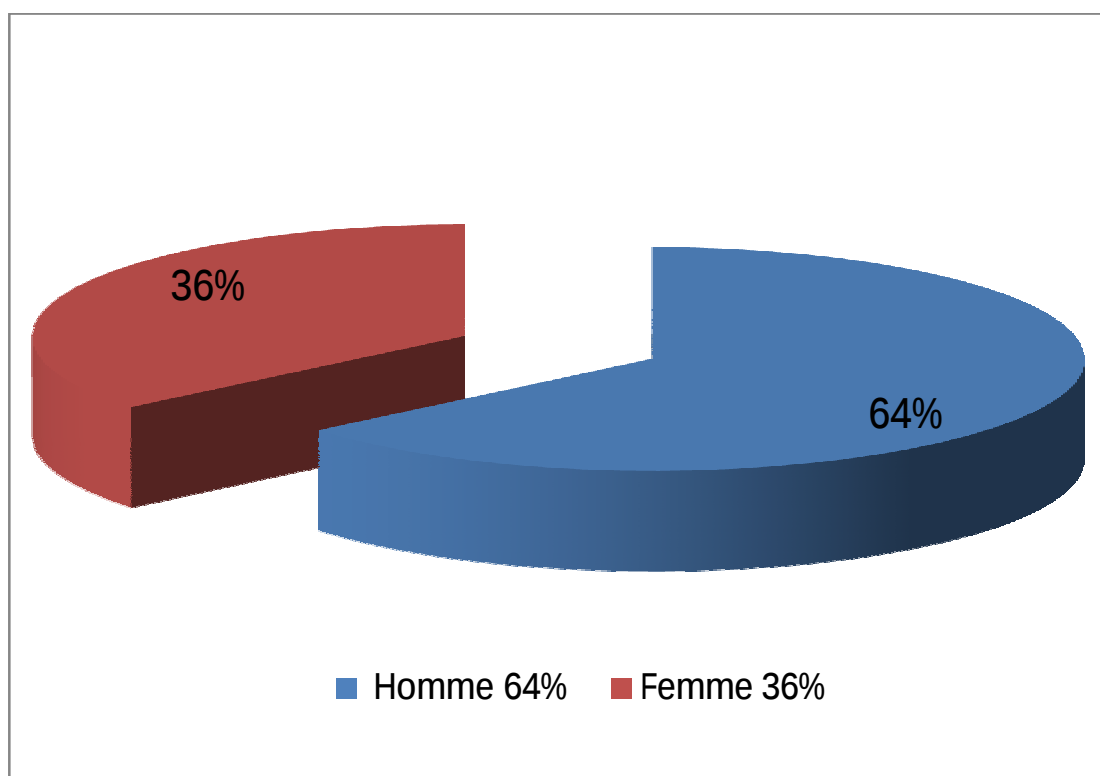


Figure n 10: Répartition des malades selon le sexe

L'âge moyen de nos patients a été de $38,36 \pm 16,9$ avec des extrêmes de 17 et 76 ans. La tranche d'âge la plus touchée par la maladie a été celle comprise entre 20 et 40 ans avec 6 cas, soit 54 %, suivie par la tranche d'âge de plus de 40 ans avec 4 cas (36 %). Le patient restant est âgé de moins de 20 ans (figure n°11).

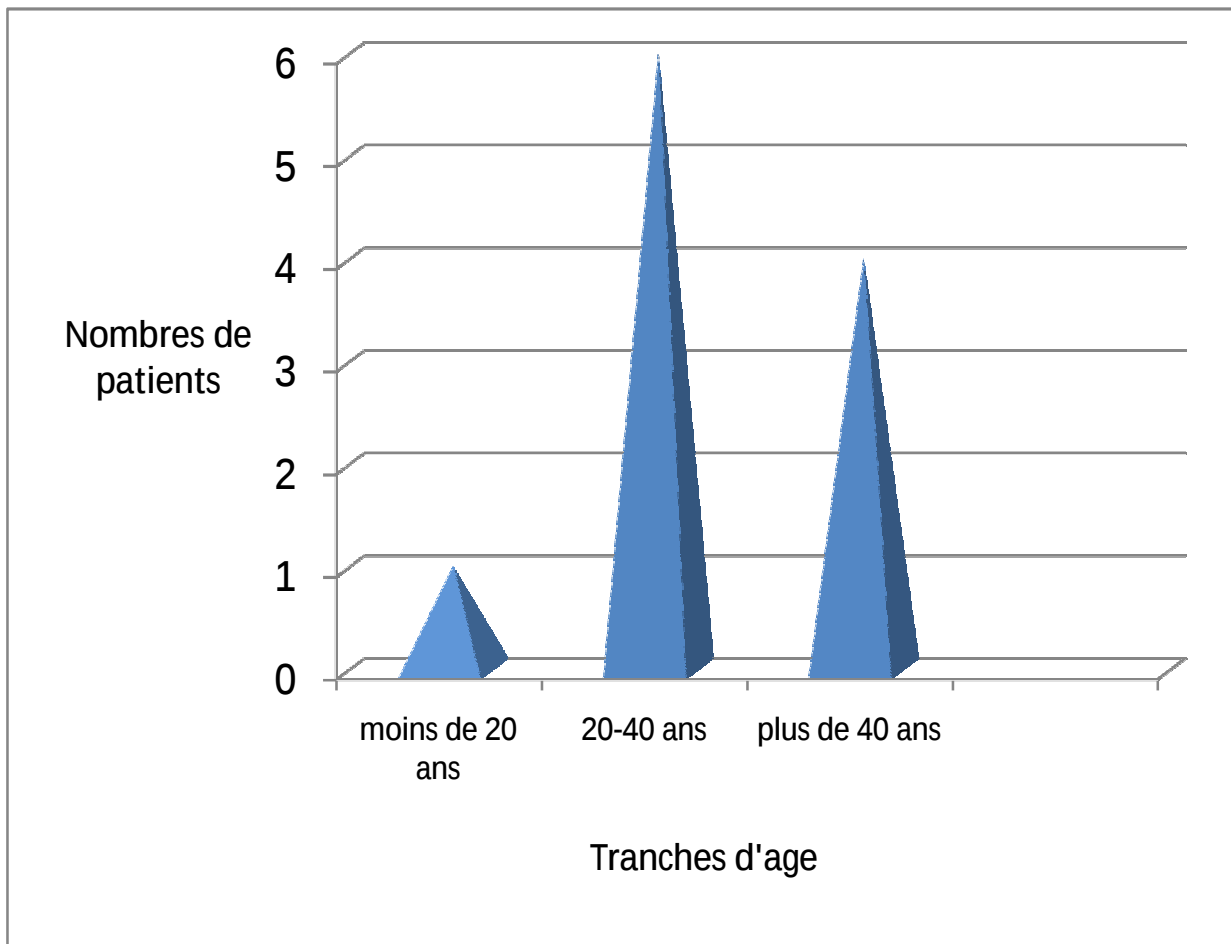


Figure n° 11 : Répartition des malades selon l'âge

3. Répartition géographique

Dans cette étude, 63,6% de nos patients appartenaient au milieu rural , et 36,4% des malades habitaient en milieu urbain.

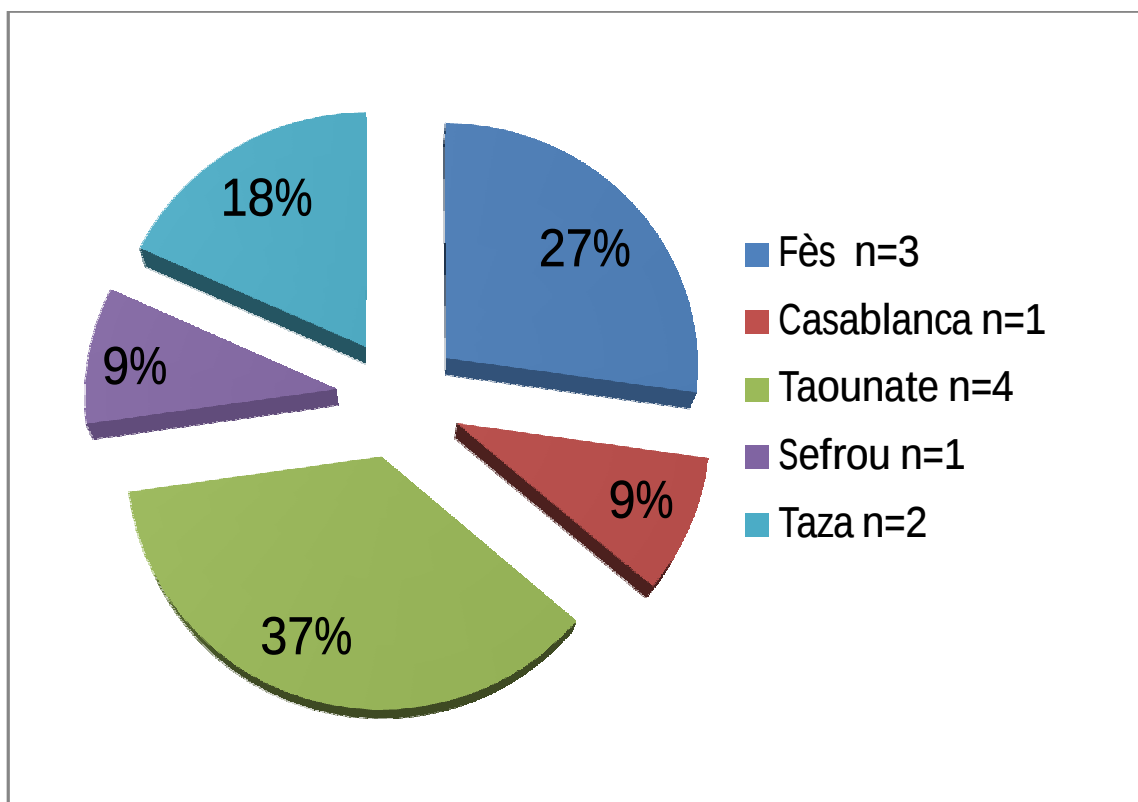


Figure n°12 : répartition géographique des malades

4. Répartition selon la profession

Dans notre série, trois femmes étaient femmes au foyer et une était enseignante dans le secteur privé, deux hommes étaient des agriculteurs deux maçons un peintre un lycéen et un sans profession. (figure n°13).

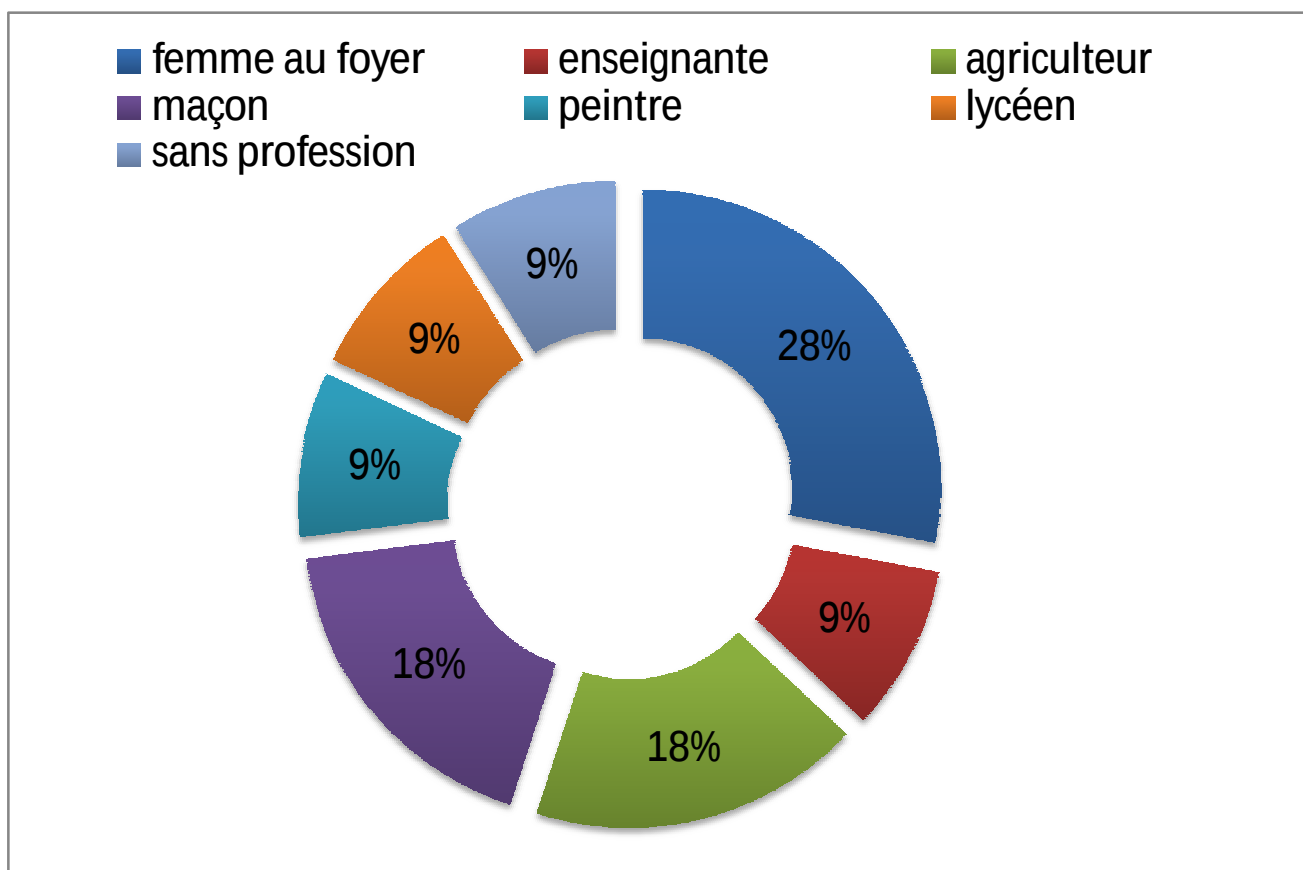


Figure n°13: La répartition selon la profession des cas d'AMA

5.Niveau socio-économique

Dans notre série 81,8% des patients étaient de bas niveau socio-économique contre uniquement 18,2% qui avaient un niveau moyen.

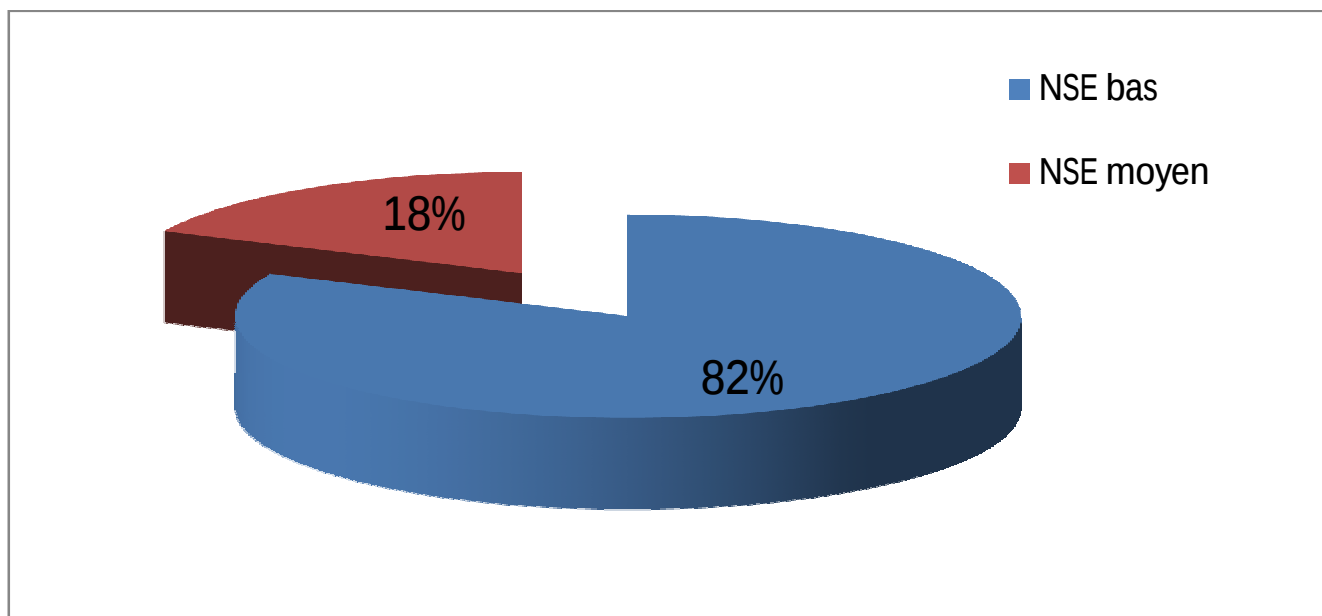


Figure n ° 14: répartition des patients selon niveau socio-économique

6.Antécédents

L'interrogatoire a révélé la notion de prise médicamenteuse chez deux patients la classe thérapeutique concernée était celle des antibiotiques, et l'exposition aux toxiques professionnels chez trois autres patients (pesticides agricoles, vernis et colle).

Par ailleurs aucun de nos patients n'avaient un antécédent de maladie sous jacente ni d'antécédents familiaux particuliers.

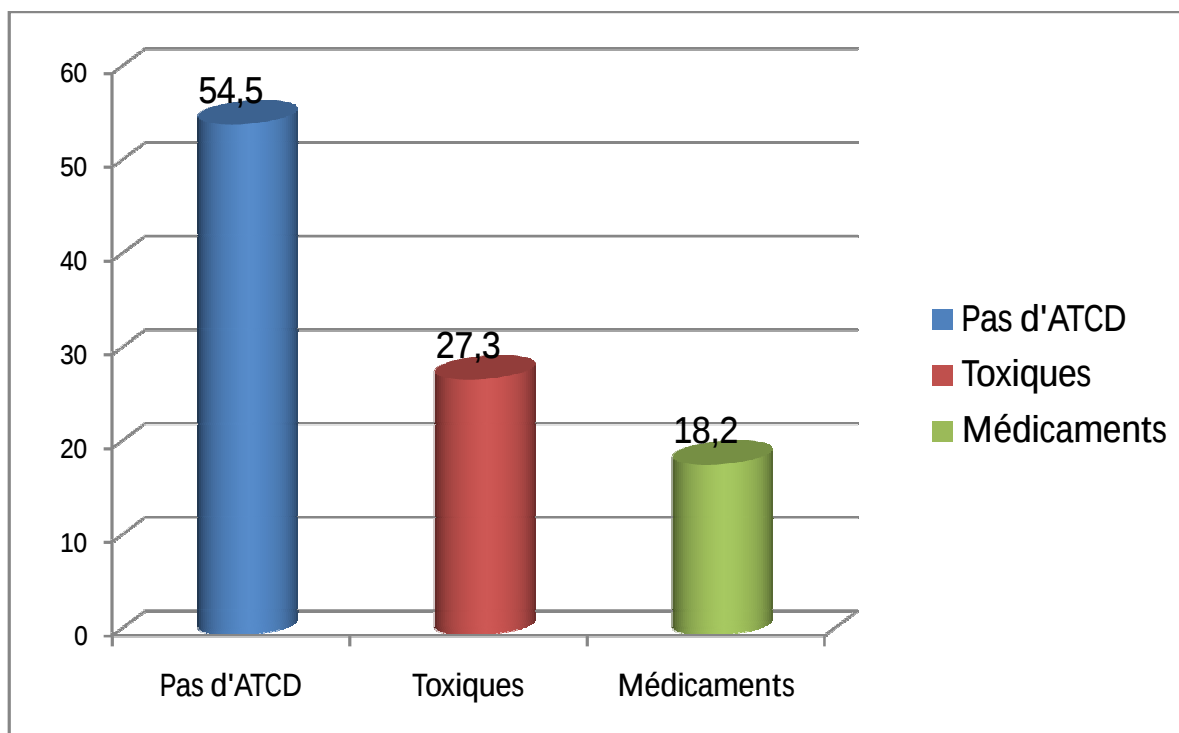


Figure n°15 : répartition des patients selon les antécédents

II: PROFIL CLINIQUE

1. Délai avant le diagnostic (tableau n°3) :

Le délai entre les premiers signes et le diagnostic d'AMA était en moyenne de $41,45 \pm 26,3$ avec des extrêmes allant de 09 à 90 jours .

Tableau n°3: Délai entre les premiers signes et le diagnostic d'AMA

Observation n°	Délai (jours)
1	30
2	90
3	30
4	30
5	50
6	32
7	09
8	45
9	90
10	30
11	20

2. Circonstances de découverte et examen clinique (tableau n° 4) :

Les signes d'insuffisance médullaire globale ou dissociée ont permis de révéler la maladie chez tous nos patients.

La présentation clinique initiale a été dominée par le tableau complet d'insuffisance médullaire recensé chez 7 patients (63,6%). Par ailleurs, aucun syndrome tumoral hématopoïétique n'a été retrouvé chez nos patients.

Tableau n°4 : Circonstances de survenue et examen clinique

Obs. n°	Circonstances de découverte et examen clinique
1	• Syndrome anémique (asthénie physique, polypnée, pâleur, tachycardie). • Pétéchies + gingivorragies. • Fièvre isolée
2	• Syndrome anémique • Gingivorragies + Hémorragie méningée
3	• Syndrome anémique • Fièvre isolée • Epistaxis
4	• Syndrome anémique • Gingivorragies+Hématurie+Pétéchies • Fièvre isolée
5	• Syndrome anémique • Gingivorragies+Epistaxis+Pétéchies • Fièvre isolée
6	• Syndrome anémique • Pétéchies des membres inférieurs • Fièvre isolée
7	• Syndrome anémique • Gingivorragies+Epistaxis+Pétéchies • Syndrome méningé
8	• Syndrome anémique • Gingivorragies+Pétéchies • Fièvre isolée
9	• Syndrome anémique • Fièvre isolée
10	• Syndrome anémique • Fièvre isolée
11	• Syndrome anémique • Fièvre isolée

3. Evaluation de la gravité clinique au diagnostic (tableau n° 5)

L'évaluation de la gravité clinique au diagnostic, basée sur celle qui a été retenue par le registre français d'étude des aplasies médullaires, nous a permis de noter ce qui suit:

- un accident infectieux de grade 1 chez 9 patients et de grade 2 chez un patient. Aucun patient n'a présenté de syndrome infectieux grave de grade 3 à l'admission.
- une hémorragie de grade 1 dans 6 cas et de grade 2 dans deux cas .

Tableau n°5: Evaluation de la gravité clinique au diagnostic

Observation .n°	Grades de gravité	
	Infections	Hémorragies
1	1	1
2	0	2
3	1	1
4	1	2
5	1	1
6	1	1
7	2	1
8	1	1
9	1	0
10	1	0
11	1	0

III. PROFIL BIOLOGIQUE

1. Critères diagnostiques

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan systématique comportant un hémogramme, un myélogramme et une biopsie ostéo-médullaire.

*L'hémogramme au diagnostic (tableau n°6)

L'hémogramme réalisé au moment du diagnostic a révélé une pancytopenie chez tous nos patients. Il n'a pas été constaté au frottis sanguin ni la présence de forme cellulaire anormale circulante ni d'anomalie morphologique des hématies, des leucocytes ou des plaquettes. Cet examen a mis en évidence :

- une anémie normochrome normocytaire dans 5 cas, normochrome macrocytaire dans 4 cas et normochrome microcytaire dans 2 cas. Elle a été arégénérative chez tous les patients. Le taux moyen de l'hémoglobine a été de $5,9 \pm 1,4 \text{ g/dl}$ (extrêmes de 3 à 8), celui des réticulocytes de $11,07 \pm 3,08 \times 10^3 \text{ éléments/mm}^3$ (extrêmes de 7,5 à $16,2 \times 10^3$).
- une leucopénie avec neutropénie chez tous les patients. Le taux moyen des leucocytes a été de $1,62 \pm 0,76 \times 10^3 \text{ éléments/mm}^3$ (extrêmes de 0,43 à $3,37 \times 10^3$) dont un taux moyen de polynucléaires neutrophiles de $0,26 \pm 0,22 \times 10^3 \text{ éléments/mm}^3$ (extrêmes de 00 à $0,7 \times 10^3/\text{mm}^3$).
- une thrombopénie chez tous les patients avec un taux moyen des plaquettes de $10,3 \pm 2,15 \times 10^3 \text{ éléments/mm}^3$ (extrêmes de 1 à 37×10^3).

**Tableau n°6 : Valeurs des principaux paramètres de l'hémogramme
au moment du diagnostic**

Observation n°	Hb.	RET.	GB	PNN	PLQ
	g/dl	X 10 ³ /mm ³	X 10 ³ /mm ³	X 10 ³ /mm ³	X 10 ³ /mm ³
1	6,2	14	1,7	0,4	10
2	3,9	15	1,65	0,7	2
3	5,3	11	0,43	0,22	17
4	7,8	16,2	1,21	0,08	2
5	7,1	10	1,5	0	6
6	6,1	8,1	1,6	0,1	1
7	4,8	10,9	3,37	0,62	7
8	6,9	7,5	0,94	0,24	2
9	6	13	2,45	0,1	5
10	7	8	1,4	0,196	37
11	8,4	8,1	1,6	0,24	25

Hb : hémoglobine; RET. : Réticulocytes ; GB : globules blancs; PNN : polynucléaires neutrophiles ; PLQ : plaquettes.

Devant la pancytopenie retrouvée au niveau du sang périphérique, un myélogramme s'est réalisé en urgence.

*Le myélogramme :

Cet examen a permis d'évoquer l'origine centrale des pancytopenies en montrant une moelle désertique chez 5 patients, et hypoplasique (notamment en érythroblastes, précurseurs granulomonocytaires et mégacaryocytes) chez 6 autres. Les cellules résiduelles ont été représentées sans anomalie qualitative.

Il a été aussi constaté la présence d'un pourcentage relativement élevé de plasmocytes de lymphocytes et de monocytes chez 3 patients, témoignant ainsi de la diminution des cellules de la lignée myéloïde.

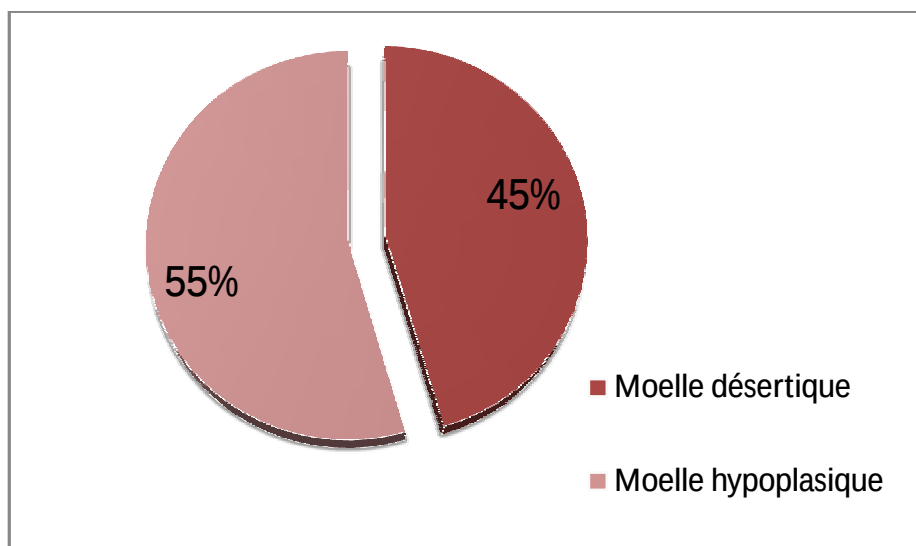


Figure n° 16: résultats du myélogramme

Etant donné qu'un myélogramme pauvre ne peut à lui seul affirmer l'aplasie médullaire, la biopsie ostéo-médullaire (BOM) demeurerait indispensable.

* La biopsie ostéo-médullaire (tableau n°7):

Réalisé systématiquement chez tous nos malades, l'examen anatomopathologique des biopsies ostéo-médullaire a permis de confirmer le diagnostic d'AMA en montrant la pauvreté du tissu hématopoïétique. Il a également exclu l'existence d'une infiltration tumorale ou d'une myélofibrose.

Il a révélé :

- une moelle osseuse hypoplasique chez 6 patients dont 3 avec présence de lymphocytes réactionnels.
- une moelle désertique chez 5 patients.

Tableau n°7: Données de la biopsie ostéo-médullaire (BOM)

Obs. n	Etude histopathologique
1	Hypoplasie médullaire
2	Aplasia médullaire*
3	Hypoplasie médullaire
4	Hypoplasie médullaire
5	Aplasia médullaire *
6	Hypoplasie médullaire
7	Hypoplasie médullaire
8	Aplasia médullaire*
9	Aplasia médullaire*
10	Hypoplasie médullaire
11	Aplasia médullaire*

*tissu hématopoïétique désertique au profit des cellules adipeuses.

2. Evaluation de la sévérité biologique (figure n°17)

Nous nous sommes reportés dans le présent travail à la classification établie selon les critères de sévérité de Camitta. Nous avons ainsi recensé :

- une AMA sévère chez 6 patients (54,5 %).
- une AMA très sévère chez 5 patients (45,5%).

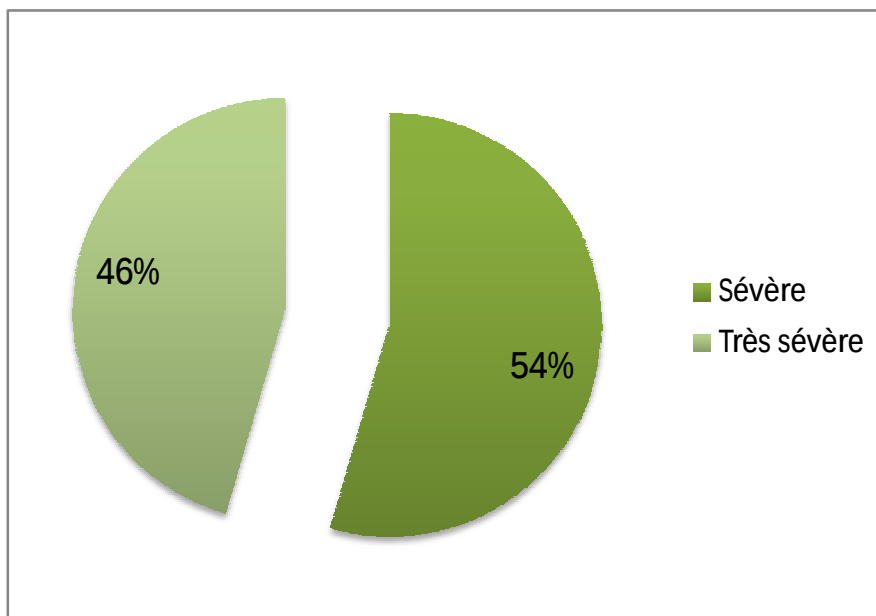


Figure n ° 17 : sévérité biologique

3. Bilan étiologique (figure n°18)

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan étiologique ,revenu négatif, fait de :

- sérologies virales : VIH ; hépatite B,C ; CMV ; EBV
- Bilan immunologique : anticorps anti-nucléaires.

Par ailleurs, au terme l'interrogatoire réalisée , nous avons retenu :

- une AMA idiopathique chez 6 malades (55%).
- une AMA d'origine toxique probable chez 5 patients (45%): une prise médicamenteuse dans deux cas et une exposition professionnelle à des toxiques dans trois autres cas.

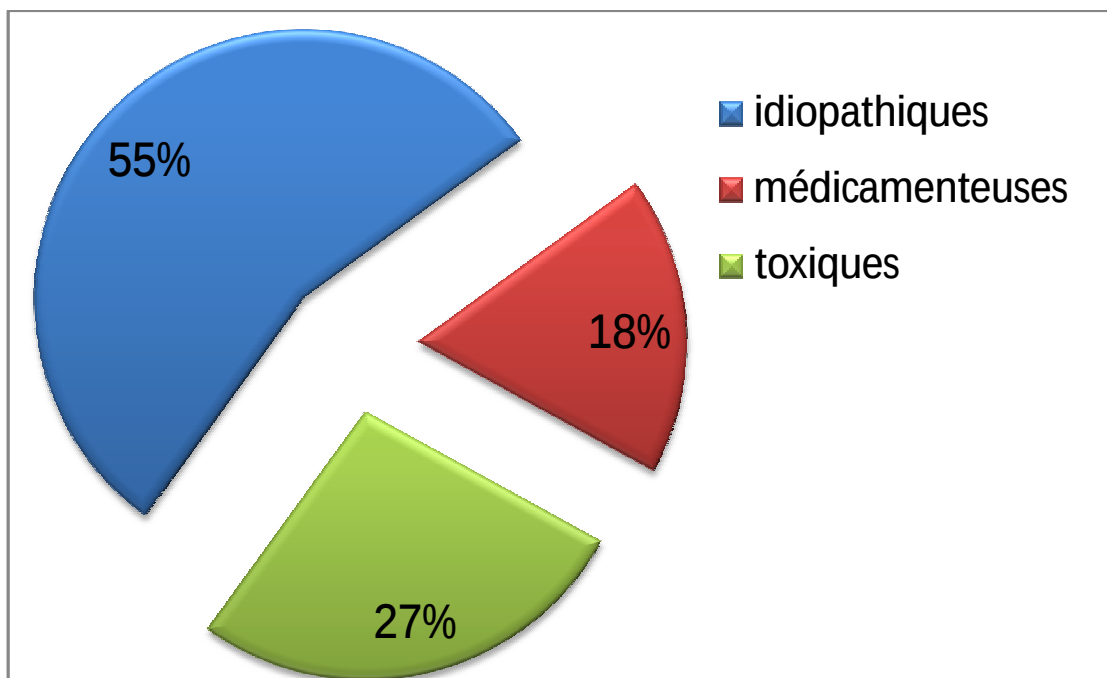


Figure n°18 : Répartition du nombre (pourcentage) des patients en fonction de l'étiologie probable de l'AMA

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Une fois que le diagnostic d'AMA étant affirmé, un bilan pré-thérapeutique s'est imposé en urgence (tableau n°7). Les résultats ont révélé par ailleurs l'existence d'une cytolyse modérée (environ 3xN) chez 2 patients.

Tableau n°8: Résultats du bilan pré-thérapeutique

Obs. n°	Fonction rénale	Bilan hépatique
1	Normale	normale
2	Normale	transaminases 3xN
3	Normale	transaminases 2xN
4	Normale	normale
5	Normale	normale
6	Normale	normale
7	Normale	normale
8	Normale	normale
9	Normale	normale
10	Normale	normale
11	Normale	normale

N : la valeur normale (ASAT < 26 UI/L et ALAT < 29 UI/L).

Après avoir réalisé le bilan pré-thérapeutique, nous avons jugé nécessaire d'entreprendre les traitements suivants :

1. Traitement symptomatique

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique de support (supportive care), associant des transfusions de produits sanguins labiles à un traitement anti-infectieux.

1. a. Les transfusions de concentrés érythrocytaires et plaquettaires dont le nombre variait en fonction de la gravité du tableau clinique. Nous avons retrouvé :

* un nombre moyen de $10,18 \pm 3,15$ actes de transfusion de concentrés globulaires (extrêmes de 3 à 15).

* un nombre moyen de transfusions de concentrés plaquettaires de $21,9 \pm 4,6$ fois (extrêmes de 15 à 30).

1. b. Le traitement anti-infectieux a fait appel aux antibiotiques et aux antifongiques. Pour cela, nous avons eu recours à:

- une antibiothérapie empirique par voie veineuse dans les heures qui ont suivi la constatation de la fièvre chez 9 malades (soit 81%). L'association d'une céphalosporine de 3^{ème} génération à un aminoside était le plus souvent employée (8cas). La persistance de la fièvre malgré l'antibiothérapie a conduit à l'administration secondaire d'une glycopeptide et d'une quinolone de 3^{ème} génération chez un seul patient (Obs. n ° 9). Une antibiothérapie à base de céphalosporine de 3^{ème} génération à dose méningée chez un patient (obs. n° 7).
- un traitement antifongique (Fluconazole) chez deux patients devant la persistance d'un terrain fébrile, et ce malgré l'antibiothérapie (Obs. n° 5 et 9).

2. Traitement étiopathogénique

2.1. Ciclosporine

Un traitement immunosuppresseur à base de Ciclosporine (Equoral[®]) a été entrepris chez 6 de nos malades soit 54,5%. La posologie moyenne était de 5,6 mg/kg/jour. Le délai moyen entre le diagnostic d'AMA et le début de ce traitement spécifique a atteint $22,09 \pm 15,49$ avec des extrêmes allant de 07 à 60 jours. La Cis. Etait délivrée soit seule soit associée à d'autres thérapies : SAL, androgènes et/ou corticothérapie

2.2. SAL(Lymphoglobulines Mérieux[®])

Un seul patient de notre série avait bénéficié d'un traitement par SAL et ce après l'échec du traitement initial par Cis.+Corticoïdes+Androgènes.

Le SAL a été délivré à la posologie de 15mg/kg/jour pendant 5 jours, associé aux corticoïdes à la dose de 1 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant 30 jours .

2.3.Androgénothérapie

Une thérapie à base d'androgènes a été proposée chez 5 de nos patients soit 45,5% .Androcur 1cp 50mg 3x/j soit seul soit en association à la ciclosporine et/ou aux corticoïdes.

2.4.Corticothérapie

La corticothérapie, à base de méthylprédnisolone 1mg/kg/j, au long cour a été délivrée à tous nos patients seule chez 2 patients et associée aux autres thérapies chez les autres.

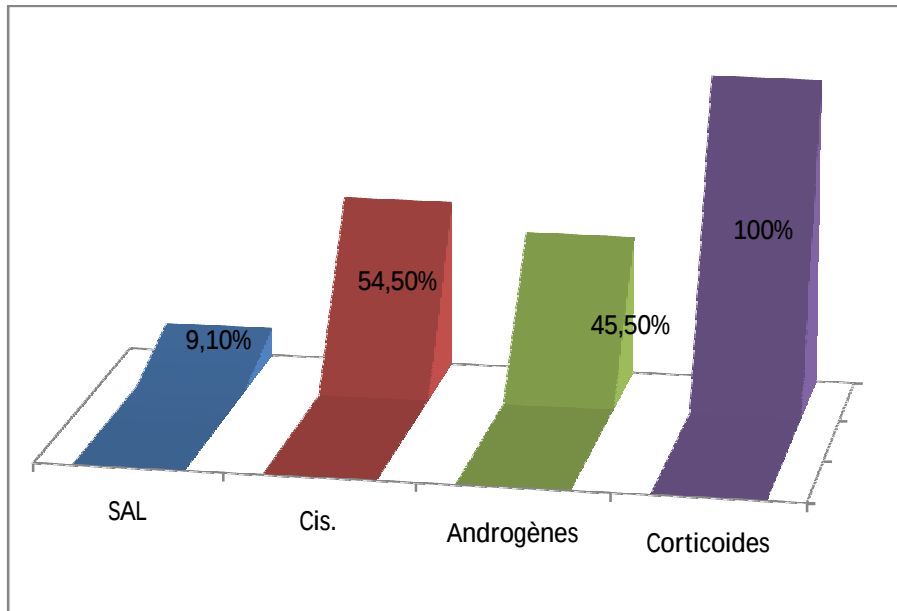


Figure n°19 : Traitements entrepris chez nos patients

V. SUIVI DES MALADES

1. Réponse survie sous traitement spécifique (tableau n°9) :

Nous avons évalué la réponse au traitement en quantifiant les besoins transfusionnels en concentrés globulaires et plaquettaires ainsi que sur l'évolution de la neutropénie. Cette évaluation était réalisée régulièrement de façon hebdomadaire en début du traitement puis mensuellement lors de chaque consultation. Cette évaluation de la réponse a été faite selon les critères de l'EBMT [117] :

- une réponse complète (RC) est définie par l'association d'une indépendance transfusionnelle avec un taux d'hémoglobine supérieure à 11 g/dl, un taux de plaquettes supérieur à 100 000/mm³ et un taux de polynucléaires neutrophiles (PnN) supérieur à 1500/mm³.
- une réponse partielle (RP) est définie par une indépendance transfusionnelle avec un seuil de 8g/dl pour l'hémoglobine, 500/mm³ pour les PNN et 30 000/mm³ pour les plaquettes.
- l'échec au traitement correspond à la non réponse et/ou décès.

- la rechute est caractérisée par la réapparition des besoins transfusionnels après obtention d'une réponse hématologique pendant une durée d'au moins 3 mois.

Dans notre série :

- Deux de nos patients sont décédés au cours de leurs hospitalisation soit 18,2% (Obs. n°5 et 9).
- Un de nos patients (Obs. n°10) est toujours suivi soit 1,9%, sans aucune amélioration avec des besoins transfusionnels recrudescents.
- Le reste des malades a été perdu de vue avec une durée moyenne de suivie de $3,7 \pm 1,75$ mois (extrêmes de 1 et 6 mois), une rémission complète a été noté chez 2 malades 18,2% (Obs. n° 4 et 8) une rémission partielle chez 3 malades 27,3% (Obs. n° 1,3 et 11), et aucune réponse chez les 3 malades restants.

Tableau n°9 : réponse et survie sous traitement spécifique

observation n°	Suivi	Dernières nouvelles
1	Rémission partielle à 5 mois	Perdu de vue
2	Aucune réponse à 4 mois	Perdu de vue
3	Rémission partielle à 2 mois	Perdu de vue
4	Rémission complète à 6mois	Perdu de vue
5	Aucune réponse pendant 3mois d'hospitalisation	décédé
6	Aucune réponse à 1 mois	Perdu de vue
7	Aucune réponse à 3 mois	Perdu de vue
8	Rémission complète à 4 mois	Perdu de vue
9	Aucune réponse pendant 5 mois d'hospitalisation	décédé
10	Aucune réponse à 1 mois	Toujours suivi
11	Rémission partielle à 5 mois	Perdu de vue

2. Complications iatrogènes :

Parmi les complications iatrogènes citons :

- une toxicité hépatique sous ciclosporine chez un seul patient (Obs. n° 5), réversible après l'arrêt du traitement.
- Rash cutanée sous SAL chez un seul patient (Obs. n°9).

3. complications liées à l'AMA (tableau n°10):

Dans notre série, l'évolution de la maladie a été émaillée par deux types de complications : infectieuses et hémorragiques.

*les complications infectieuses :

Nous avons noté la survenue d'épisodes infectieux chez 5 patients (soit 45,5%). Les hémocultures réalisées ont été positives chez 3 patients. Les germes identifiés sont les suivants :

- des bacilles Gram négatif chez 2 patients : Enterobacter cloacae et E. coli.
- des cocci Gram positif chez 1 patient : Staphylococcus auréus.

*les complications hémorragiques

Les hémorragies cutanéomuqueuses sont apparues chez 8 patients (soit 72%), à type de pétéchies et d'ecchymoses, de gingivorragies et d'épistaxis. Quant aux hémorragies viscérales, elles ont concerné 2 patients, soit un taux de 18%. Nous avons recensé :

- Une hémorragie méningée par une TDM cérébrale chez un seul patient (Obs. n°2).
- Une hématurie de grande abondance chez un patient (Obs. n°4).

Tableau n°10 : Complications liées à l'AMA

Obs. n	Complications de l'AMA		
	Infectieuses	Hémorragiques	
		Cutané - muqueuses	Viscérales
1	Septicémie (BGN)	Pétéchies, gingivorragies	--
2	--	Pétéchies, gingivorragies	Hémorragie méningée
3	--	Epistaxis	--
4	--	Gingivorragies	Hématurie de grande abondance
5	Sepsis sévère (BGN)	Pétéchies, gingivorragies, épistaxis	--
6	Sepsis sévère (CGP)	Pétéchies	--
7	Méningite	Pétéchies, gingivorragies, épistaxis	--
8	--	Pétéchies, gingivorragies	--
9	Sepsis sévère (hémocultures stériles)	--	--
10	--	--	--
11	--	--	--

BGN : bacille Gram négatif ; CGP : cocci Gram positif.

DISCUSSION

I - EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE D'AMA :

Les études épidémiologiques qui s'intéressent à l'incidence et à l'analyse des facteurs de risque des AMA sont nombreuses dans la littérature internationale. Ce type de travaux reste néanmoins très rare dans notre continent.

Il en est de même au Maroc où seules deux études ont été réalisées, l'une à l'hôpital Ibn Sina de Rabat ^[62] et l'autre à l'hôpital vingt Août de Casablanca ^[61].

Nous nous sommes limités, pour comparer nos résultats, aux seules études épidémiologiques descriptives, nationales et internationales, portant sur un grand nombre de patients choisis selon les mêmes critères d'inclusion que nous avons retenu pour notre étude. Il s'agit des travaux suivants :

- l'étude prospective française menée par Mary et *Baumelou*, publiée en 1990^[66].
- l'étude rétrospective cas-contrôle conduite en 2006 par Issaragrisil et *Kauffman* au Thaïlande ^[59] .
- l'étude prospective cas-contrôle menée par Eliane et Ricardo ^[67] au Brésil.
- l'étude rétrospective algérienne faite en 2002 par *RM. Hamladji* ^[60].
- sur le plan national, la première étude rétrospective réalisée en 1997 à l'hôpital Ibn Sina de Rabat ^[62] , et la seconde étude faite en 2006 à l'hôpital 20 Août de Casablanca^[61].

La similitude de nos résultats avec ceux de la littérature ^[59-60], en ce qui concerne l'âge des patients et la prévalence des AMA, ne doit pas faire oublier que notre échantillonnage reste trop faible pour permettre une comparaison fiable.

L'AMA affecte plus le sexe masculin que féminin dans toutes les études internationales [59-60-66-67] , cette prédominance est aussi retrouvée dans notre série avec un sexe ratio de 1,75. (voir tableau n°13).

Quand on compare nos résultats avec ceux des séries marocaines, nous remarquons qu'il existe un pic de fréquence d'AMA chez l'adulte jeune dans toutes ces séries, y compris la nôtre.

La prédominance masculine que nous avons retrouvée, a été également constatée dans la série casablancaise [61]. Cependant, dans l'étude faite au CHU Ibn Sina de Rabat [62] , les deux sexes étaient également atteints (voir tableau n° 11).

Tableau n°11 : Comparaison des résultats concernant la fréquence selon l'âge et le sexe

Etudes	Nombre de cas d'AMA	Age moyen (ans)	Tranche d'âge la plus touchée	Sexe ratio (H/F)
Série française Mary et al. [66]	250	NP	15-29ans	1,01
Série thaïlandaise Issaragril et al. [59]	237	26 ans	<25ans	1,1
Série brésilienne Eliane et al. [67]	44	NP	15-24ans	1,3
Série RM. Hamladji et al. [60]	699	26 ans	20-40ans	1,4
Série marocaine Hôpital Ibn Sina(Rabat) [62]	32	31 ans	<20ans	1
Série marocaine Hôpital 20 Août (Casablanca) [61]	200	32 ans	20-30ans	1,4
Notre série	11	39,4ans	20-40ans	1,75

NP : non précisé

En ce qui concerne l'origine géographique des patients de notre série, nous avons remarqué que 63,6% de nos patients est issue de petites villes attachées au milieu rural. Dans l'enquête française menée par *Mary*, il a été aussi constaté qu'il y avait plus de patients originaires des petites villes ^[66]. En revanche, aucun excès d'AM n'a été observé en zone rurale dans cette série. A l'opposé, *Issaragrisil* dans son étude, a rapporté un nombre important de sujets aplasiques issus de zones rurales^[59].

L'étude du niveau socio-économique des patients atteint d'AMA est intéressante car un niveau de revenu faible a été retrouvé comme facteur de risque par *Issaragrisil*^[59]. De plus, la prise en charge thérapeutique dépend considérablement des moyens des patients.

Signalons ici qu'une seule patiente dans notre série bénéficiait d'une couverture sociale soit 9%, ce qui est comparable aux études marocaines, en effet le taux de couverture sociale était de 0 % à l'hôpital Ibn Sina ^[62] contre 18% à l'hôpital 20 Août^[61].

Sur le plan étiologique, il est établi que la majorité des AMA demeure sans cause apparente ^[6-9-11]. Pour notre série, nous avons recensé une AMA idiopathique chez 6 patients, soit un taux de 54,5% , et une AMA secondaire probable chez 5 patients (toxiques).

Le tableau n°12 a été établi à partir des études épidémiologiques nationales et internationales citées auparavant ^[60-61-62-66] . Pour les enquêtes conduites par *Issaragrisil* ^[59] et *Eliane* ^[67], elles se sont penchées sur l'analyse des facteurs de risque toxique et infectieux. Les autres étiologies n'ont pas été mentionnées. Nous soulignerons le pourcentage élevé des AMA idiopathiques dans les études de *Khoubila* ^[61], de *RM. Hamladji* ^[60] et de *Mary* ^[66], contrairement à la série de *M.*

Adnaoui ^[62] .Ce tableau ne saurait servir, pour autant, de base de comparaison tant les effectifs ainsi que les biais de recrutement sont différents.

Tableau n°12 : Données de la littérature en matière d'étiologies d'AMA

Etiologie d' AMA (% des cas)	Série marocaine Casablanca <i>Khoubila et al.</i>	Série marocaine Rabat <i>M. Adnaoui et al.</i>	Série Algérienne <i>RM. Hamladji et al.</i>	Série française <i>Mary et al.</i>	Notre série
	n=200	n=32	n=699	n=243	n=11
idiopathiques	85	31,2	82,5	74	54,5
Secondaire	15	68,8	17,5	23,9	45,5
Toxique	10	53,2	11,5	18,1	45,5
Post - hépatique	2	15,6	--	5	--
Autre infection	2	--	2,7	--	--
Gestationnelle	0	--	1,3	0,8	--
Clone HPN	1	--	2	--	--

II- ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE:

Pour comparer le profil clinique et biologique initial de nos patients avec les données de la littérature, nous avons choisi l'enquête française de *Mary* [66].

Cependant, d'autres études ont relaté les caractéristiques cliniques et biologiques initiales des patients aplasiques au moment du diagnostic et méritent d'être évoquées. Il s'agit des études suivantes :

- l'étude européenne randomisée, multicentrique faite par *Gluckman* et *Rokicka* [129].
- l'étude américaine rétrospective, multicentrique menée par *Bacigalupo* et *Bruno* [117].
- l'étude japonaise randomisée, multicentrique réalisée par *Masanao* et *Akiro*[130].
- et les deux séries marocaines [61-62].

Il nous a été alors aisé de comparer certains paramètres, notamment, le délai d'évolution avant le diagnostic, les modes de révélation initiale de la maladie, la présentation biologique initiale des patients, et les critères de gravité.

En ce qui concerne la présentation clinique, nous rappelons que le délai séparant les premiers signes et le diagnostic d'AMA était relativement court dans notre étude, soit une moyenne de 41,45 jours (Min.09 jours- Max. 3 mois).

Malgré le petit effectif des cas, nos résultats sont proches de ceux rapportés par *Mary* en France où 86 % des patients présentant une AMA avaient un délai de moins de 90 jours avant l'hospitalisation [66].

Pour *Gluckman* [129], seuls les patients ayant un délai de un mois avant l'admission ont été étudiés. On ne peut donc comparer ce résultat au nôtre tant que ce critère de sélection défini par l'auteur est différent [129].

Dans les séries de *Bacigalupo* ^[117] et de *Masanao* ^[130], le délai d'évolution avant le diagnostic n'a pas été précisé.

Sur le plan national, les deux études marocaines réalisées par *N. Khoubila* ^[61] et *M. Adnaoui* ^[62] avaient rapporté un délai avant le diagnostic variable de 10 jours à 6 mois, et de 15 jours à 3 mois respectivement. Ce délai paraît plus long que celui observé chez nos patients (voir tableau n° 13).

Pour ce qui est des modes de révélation de la maladie, ils ont été dominés par le tableau complet d'insuffisance médullaire retrouvé chez 7 de nos patients, soit un taux élevé de l'ordre de 63,6%. Ce résultat est en accord avec celui décrit dans la série Casablancaise ^[61] (soit un taux de 74%) . En revanche, dans la série du CHU de Rabat, il a été observé un taux moindre de tableau complet d'insuffisance médullaire, estimé à 48,5% ^[62] .

Dans la série de *Bacigalupo* ^[117], la proportion des patients présentant le syndrome complet d'insuffisance médullaire n'a pas été précisée. Par contre, les syndromes infectieux et hémorragique à l'admission ont été présents dans 37% et 43% des cas respectivement. Cela est dû vraisemblablement aux consultations précoces des patients en Amérique, et ce avant l'aggravation de leur état de santé.

Dans les séries de *Gluckman* ^[129] de *Masanao* ^[130], et de *Mary* ^[66] la présentation clinique initiale des patients n'a pas été décrite (voir tableau n° 15).

Il serait donc intéressant d'inclure un grand nombre de cas dans nos prochaines études nationales sur les AM afin d'avoir des résultats plus concluants.

Tableau n°13: comparatif du profil clinique initial des patients

Etudes	Mary et al. [66]	Gluckman et al. [129]	Bacigalupo et al. [117]	Masanao et al. [130]	Khoubila et al. [61]	M.adnaoui [62]	Notre série
Délai d'évolution	<90 jours	1 mois	NP	NP	10 jours à 6 mois	15 jours à 3 mois	09 jours à 3 mois
Tableau d'insuffisance médullaire (% des cas)	NP	NP	NP	NP	74	48,5	63,6

NP : non précisé

Sur le plan biologique, notre analyse initiale rappelle la remarque suivante :

- tous nos patients avaient une pancytopenie périphérique, soit un taux de 100% des cas. La comparaison des valeurs des principaux paramètres de l'hémogramme entre notre série et celles des autres auteurs [117-129-130] est présentée dans le tableau n°16.

Tableau n°14: Comparatif des valeurs des paramètres de l'hémogramme au diagnostic d'AMA

Valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme	<i>Bacigalupo et al.</i> n=100	<i>Gluckman et al.</i> n=102	<i>Masanao et al.</i> n=101	Notre série n=11
Hémoglobine (g/dl)	NP	8,7	6	5,9
Réticulocytes*10 ³ /mm ³	NP	9,7	10	11,07
PNN*10 ³ /mm ³	0,2	0,2	0,3	0,26
Plaquettes*10 ³ /mm ³	5	15,5	9	10,36

NP : non précisé

Ce tableau montre que nos données sont proches de celles décrites par *Masanao* ^[130] bien que notre série soit trop restreinte. Dans l'étude de *Bacigalupo* ^[117], les résultats rapportés, concernant uniquement le taux de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles, sont comparables aux nôtres. A l'inverse, *Gluckman* ^[129] a observé des valeurs plus élevées.

Certes, aucune conclusion ne peut être formulée à partir de ces constatations compte tenu du petit nombre des cas de notre série.

Pour ce qui est du diagnostic de gravité, nous nous sommes référés à la classification de *Camitta* ^[95]. Nous avons alors constaté 6 cas (54,5%) d'AMA sévère et 5 cas (45,5%) d'AMA très sévère et nous avons comparé nos données à celles décrites par *Gluckman* ^[129] et *Masanao* ^[130] qui ont utilisé la même classification de sévérité dans leurs études (voir tableau n° 15).

Bacigalupo ^[117] dans sa série n'avait pas précisé le nombre exact des groupes de sévérité, ce qui rend impossible toute comparaison objective avec cette étude.

Dans l'étude de *Mary* ^[66], deux tiers des cas correspondent à des formes sévères selon *Camitta*, mais le taux exact des cas très sévères n'a pas été mentionné. De plus, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic a été significativement plus court dans ces formes sévères ($p < 0,02$) et chez les sujets jeunes de sexe masculin ($p < 0,02$).

Ces constats sont de prima bord similaires aux nôtres. En effet, les sujets jeunes de sexe masculin ont été surtout les plus concernés par la forme très sévère d'AMA . Le délai d'évolution avant le diagnostic était plus court chez ces patients mais vu le nombre restreint de malades dans notre série le p n'est pas significatif.

Tableau n°15 : gravité selon la classification de Camitta et al.^[95]

Classification selon Camitta et al.	<i>Gluckman et al. [129]</i>	<i>Masanao et al. [130]</i>	Notre série
N (%)	n=102	n=101	n=11
AMA sévère	57 (55,8)	71 (70,3)	6 (54,5)
AMA très sévère	45 (44,2)	30 (29,7)	5 (45,5)

Il apparaît ainsi que la proportion des cas d'AMA sévère est plus importante que celle des formes très sévères dans ces deux séries^[129-130] chose que nous avons constaté dans notre étude. Néanmoins, il serait intéressant d'étudier un nombre plus important de patients pour pouvoir affirmer cette constatation.

III - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES AMA :

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique des AMA, nos résultats en matière de réponse, d'échec et de survie sous traitement étiopathogénique seront comparés, dans une première partie, avec ceux rapportés dans la littérature nationale et internationale.

1 - La ciclosporine seule en traitement initial :

Il faut signaler que la gravité de l'aplasie paraît plus importante dans les pays sous développés. On peut citer le Yémen ^[131] et le Pakistan ^[132] où on utilise de la ciclosporine seule en première intention pour traiter les patients atteints d'AMA sévère. Ceci est dû certainement à la difficulté d'accès au traitement par SAL (disponibilité du produit, conditions d'utilisation et nécessité de transfusion en produits sanguins irradiés).

Au niveau du Maghreb, *RM. Hamladji* ^[60] a pareillement rapporté les résultats d'un sous groupe de 29 patients n'ayant reçu que de la ciclosporine en traitement de première intention, comme le résume le tableau ci-dessous (n°16).

Au plan national, l'étude Casablancaise avait également décrit les résultats d'un essai de traitement initial par ciclosporine seule chez 72 malades ^[61].

Nous aussi avons eu recours à un traitement spécifique à base de la ciclosporine seule en première intention chez six de nos patients.

Malgré les limites liées au caractère rétrospectif de notre étude et l'effectif restreint des patients traités, nous avons tout de même tenté de comparer nos résultats en matière de réponse, de survie et de décès précoce, avec ceux rapportés par les séries nationales, magrébines et internationales, utilisant le même schéma thérapeutique (voir tableau n°18).

Tableau n°16: Récapitulatif de quelques séries utilisant de la Cis. seule en traitement initial

les études	Nombre de cas (n)	Réponse globale n(%)	Survie globale (%)	Décès précoce (n)
N. Khoubila ^[61] (maroc)	72	28 (39)	86,1 à 3,2 ans	NP
RM. Hamladji ^[60] (Algérie)	29	17 (58,6)	60 à 6 ans	NP
Jameel ^[131] (Yémen)	14	7 (50)	78,6 à 1 ans	2
Notre série	6	50%(3/6)	(4/6) 66% à 6mois	2

NP : non précisée.

Chez nos patients, le traitement initial par de la ciclosporine seule a offert un taux de réponse globale estimé à 50%, ce qui est comparable aux taux rapportés par *Hamladji* ^[60] et *Jameel* ^[131], qui sont de l'ordre de 58,6 % et de 50% respectivement.

Cependant, une comparaison statistique sérieuse ne peut être réalisée vu le faible effectif de patients dans toutes ces séries.

Pour ce qui est de la survie globale, elle était de 66% à 6mois chez nos patients. *Jameel* ^[131] dans son étude a observé un taux estimé à 78,6% à 1 an. *Khoubila* ^[61] et *Hamladji* ^[60] ont également rapporté un bénéfice en terme de survie sous ciclosporine seule avec des taux plus élevés, de l'ordre de 86,1% à 3,2 ans et de 60 % à 6 ans respectivement.

Concernant les décès précoces, l'étude de *Jameel* a rapporté une proportion très faible à raison de 2 cas imputables à une hémorragie cérébrale [131] . Quant à notre série nous avons signalé deux décès survenu au décours d'un choc septique. Dans les séries de *Khoubila* ^[61] et de *Hamladji* ^[60] le nombre de décès précoces n'a pas été précisé.

2- La ciclosporine associée au SAL et au G-CSF :

L'association du sérum antilymphocytaire à la ciclosporine est le traitement de référence des aplasies médullaires sévères en l'absence d'allogreffe de moelle osseuse.

En effet, une étude randomisée du groupe coopérateur allemand a montré la supériorité de cette association chez 43 patients par rapport au SAL seul chez 41 patients. À 3 et 6 mois, le taux de réponse est supérieur chez les patients traités par l'association des deux substances (65 % versus 39 % et 70 % versus 46 %) [133].

Les résultats à long terme de cette étude après un suivi de plus de 10 ans ont montré la supériorité de l'association SAL+ Ciclosporine concernant la survie sans rechute, mais une survie globale identique grâce au traitement de rattrapage par l'association des deux substances dans le bras SAL seul [134].

Cependant, il faut noter que les meilleurs résultats actuels du traitement immunosuppresseur ont été obtenus avec l'association : SAL + Ciclosporine + G-CSF. En effet, dans une étude pilote de l'EBMT chez 40 patients, cette triple association avait permis d'obtenir plus de 80 % de réponses et une survie de plus de 90 % après 3 ans [123].

Ces résultats ont été confirmés sur une série plus importante de 100 patients, celle conduite par Bacigalupo où le G-CSF a été administré à la posologie de 5 µg/kg/j de J0 à J90 au moins. Chez ces patients, le taux de réponse complète était de 48 % et celui de rémission partielle de 29 %. La survie actuarielle des patients à 5 ans était estimée à 87 % (voir figure n°20) [117].

De manière intéressante, les patients qui n'obtenaient pas une ascension du chiffre des polynucléaires neutrophiles au-delà de 5000/mm³ sous G-CSF avaient une moins bonne réponse au traitement et un risque plus important de mortalité [117].

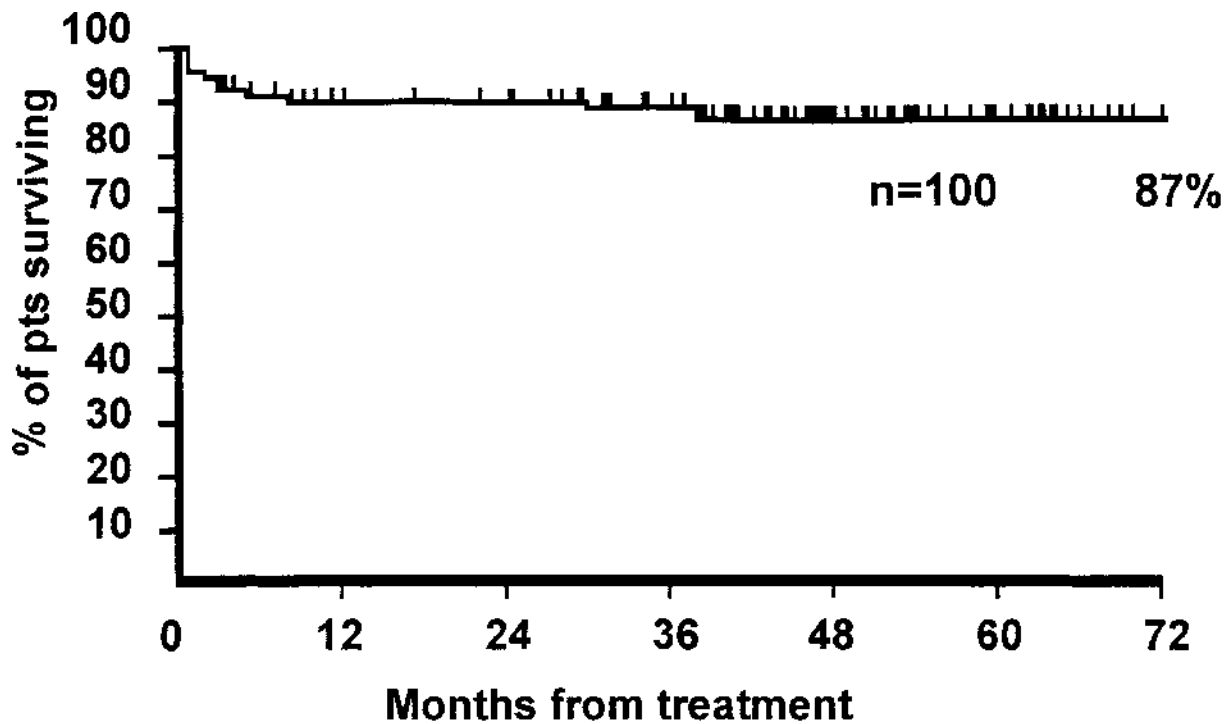


Figure n° 20: Survie actuarielle des patients traités par l'association :
Cis+SAL+G+CSF [117].

L'étude japonaise de *Masanao* [130] a pareillement aboutit à des résultats meilleurs avec l'association du G-CSF aux immunosuppresseurs : le taux de réponse globale était de 77% à 6 mois (contre 57% dans le groupe sans GCSF), et la survie actuarielle était estimée à 94 % à 4 ans (voir figure n° 21).

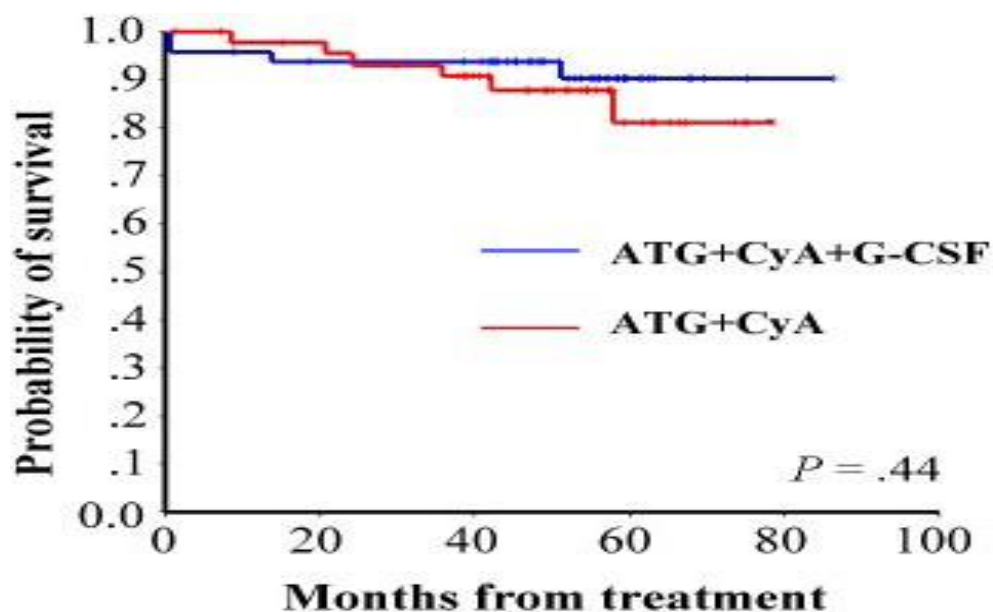


Figure n°21: Survie actuarielle dans les deux groupes de patients atteints d'AMA sévère [130] avec ou sans adjonction du G-CSF [130]

Pour *Gluckman* ^[129], l'association Cis. + SAL + G.CSF a donné de bons résultats en matière de réponse thérapeutique (un taux de 83% de réponse complète), mais sans modifier la survie actuarielle à 2 ans, soit une proportion de 81,1% dans les deux groupes avec ou sans adjonction de G-CSF.

Dans notre série aucun de nos patients n'a bénéficié de l'association Cis.+ SAL+G.CSF

Par ailleurs l'association SAL + Cis. fut choisie comme 2^{ème} traitement après échec de la Cis. seule chez un seul patient (Obs. n°9) mais le patient est décédé par choc septique. Toutefois, aucune conclusion ne peut être tirée de cette seule observation ayant bénéficié de cette association d'immunosuppresseurs.

3- La place des androgènes :

D'une part, l'efficacité des androgènes en monothérapie dans certaines formes modérées d'AMA a été décrite, notamment leur action sur l'érythropoïèse ^[125-126].

Sur le plan national, l'expérience menée par *Khoubila* à Casablanca ^[61] a observé un taux de réponse de l'ordre de 27% sous androgènes seuls, délivrés en traitement de 1^{ère} intention.

Dans l'étude faite à l'hôpital Ibn Sina de Rabat ^[62], l'androgénothérapie seule en traitement initial a été prescrite à 9 patients avec 3 réponses objectives, soit un taux de 33,3%.

Concernant notre étude, les androgènes seuls en traitement initial ont été tentés chez 2 patients avec une rémission partielle chez un patient (Obs. n°11) et aucune réponse pour l'autre (Obs. n° 7). Cependant, ce résultat ne permet pas de tirer de conclusion sur l'intérêt de ce traitement.

D'autre part, il a été montré que la combinaison des androgènes avec le SAL permet d'aboutir à une amélioration de la réponse à l'immunosuppression mais sans modifier la survie ^[135-136]. Certaines études ont montré une faible incidence

d'évolution clonale dans ce bras, notamment vers le syndrome myélodysplasique/leucémie aigue myéloïde (SMD/LAM) [113-116].

De même, les meilleurs résultats en matière de réponse hématologique ont été décrits avec les protocoles associant ciclosporine et androgènes. Ces données ont été confirmées par une étude tunisienne [137], où le taux de réponse globale était élevé, à raison de 70% des cas. De plus, la survie était estimée à 70% après un recul moyen de 10 ans. Les auteurs dans cet essai pensent que les patients ont pu traverser la période critique de l'AM sévère grâce à l'action de la Cis. Les androgènes auraient contribué au maintien de cette réponse en augmentant l'efficacité du traitement immunosuppresseur par l'augmentation de sa concentration sanguine et de sa demi-vie comme l'ont décrit *Moller* et *Ekelund* [138].

Pour notre série, trois patients ont bénéficié de l'association androgènes+ciclosporine, un patient a présenté une réponse globale à 6 mois puis il a été perdu de vue(Obs. n°4) et le 2^{ème} est décédé par choc septique(Obs. n°5).

Toutefois un seul patient a bénéficié de l'association SAL+Cis.+Androgènes sans aucune réponse et qui est décédé par la suite. Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée à partir d'une seule observation.

Nous signalons aussi la nécessité de surveiller la fonction hépatique chez ces patients compte tenu de la toxicité hépatique rencontrée avec cette association médicamenteuse.

Enfin, il y'a lieu de souligner que le bénéfice des androgènes reste controversé. En effet, la notion d'androgène-dépendance a été rapportée, consistant en la réapparition de cytopénies à l'arrêt du traitement [139]. De surcroit, une autre étude n'a pas mis en évidence de bénéfice sous androgènes [140].

Il est établi à présent que les androgènes sont préconisés particulièrement chez des patients aplasiques réfractaires ou ayant rechuté après un traitement initial par immunosuppresseurs [116].

4 - La place des corticoïdes :

Il n'existe 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.

Cependant dans notre série 3 patients ont été mis sous corticoïdes seuls par manque de moyens sans aucune réponse.

Nous signalons aussi que le reste des malade a bénéficié d'une corticothérapie en association aux autres thérapies.

IV-ETUDE DES FACTEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE, DE LA NON REPONSE, DE LA RECHUTE, ET DU RISQUE D'EVOLUTION CLONALE SOUS IMMUNOSUPPRESSEURS:

Dans cette partie, nous aborderons l'étude des facteurs prédictifs de la réponse et de la survie sous traitement immunosuppresseur. Nous parlerons aussi de la prise en charge thérapeutique des sujets réfractaires, de ceux ayant présenté une rechute, ainsi que du risque d'évolution clonale après immunosuppression.

1. les facteurs prédictifs de la réponse et de la survie sous immunosuppresseurs :

a. La réponse au traitement :

Récemment, il a été démontré que la présence de certains antigènes du système HLA avait une influence sur la réponse observée après le traitement par immunosuppresseurs. D'une part, l'existence du sous-type DRB1 (le DRB 1* 1502) avait un impact positif sur la réponse à la ciclosporine chez des sujets japonais atteints d'AMA ^[141]. D'autre part, des recherches menées par *Sloand* et ses collègues ^[142] ont démontré que la présence de l'interféron γ au niveau des lymphocytes périphériques était un bon marqueur prédictif de la réponse et du début de la rechute après le traitement par SAL.

Enfin, il a été montré par la même équipe que le type d'anomalies cytogénétiques rencontrées au cours de l'évolution semble déterminer le type de la réponse sous SAL ^[143]. Les patients qui développent une trisomie 8 sont en effet des meilleurs répondeurs à ce traitement : ils survivent sans risque de développement d'une leucémie myéloïde aigue. A l'inverse, la monosomie 7 est associée à un taux très faible de réponse et de survie, avec un haut risque d'évolution vers la myélodysplasie (MDS) ou encore la leucémie aigue myéloïde (LAM).

Concernant notre étude, quatre patients n'ont pas répondu au traitement initial par Cis. seule. Nous pouvons raisonnablement nous poser la question de savoir si ce résultat n'est pas lié à l'absence, chez ces malades, du sous type HLADRB1x1502, reconnu comme étant un facteur puissant de la réponse à cette molécule. Cette hypothèse mériterait, bien évidemment, d'être vérifiée par des études ultérieures incluant un grand nombre de patients.

b. La survie sous traitement immunosuppresseur :

Compte tenu du risque infectieux et hémorragique, engageant le pronostic vital des patients aplasiques, la recherche des facteurs qui influent négativement sur la survie sous immunosuppression semble alors justifiée [115].

Ainsi, deux principaux facteurs de mauvais pronostic ont été décrits dans la littérature :

- le taux de polynucléaires neutrophiles de moins de 200 éléments par mm^3 au diagnostic. Il s'agit d'un ancien facteur défini par Bacigalupo [96] et qui traduit la sévérité de la maladie.
- l'âge supérieur à 16 ans : il s'agit d'un facteur défini récemment lors d'une étude menée en Europe par Locasciulli et ses collègues [144] durant la période allant de 1991 à 2002 et qui a inclue 1000 cas d'AMA traités par agents immunosuppresseurs.

L'âge supérieur à 16 ans ressort comme un facteur puissant de mauvais pronostic avec un risque relatif $\text{RR} = 1,76$ et un $p=0,0009$.

Les autres facteurs de mauvais pronostic, de moindre importance, classés par ordre d'importance selon l'étude précitée, sont les suivants :

- 1- un protocole thérapeutique autre que l'association SAL + Cis. ($\text{RR}=1,29$, $p=0,02$) ;
- 2- un délai entre le diagnostic et le début du traitement spécifique au delà de 23 jours ($\text{RR}=1,32$, $p=0,04$).

Dans notre étude, ces critères de mauvais pronostic sont retrouvés. En effet:

- Les deux cas de décès notés (Obs. n°5-9), sont survenus suite à une AMA très sévère comme l'avait décrit Bacigalupo [96] ($\text{PnN} < 200 / \text{mm}^3$).
- Ces 2 cas de décès signalés étaient âgés de plus de 16 ans comme dans la série de Locasciulli. [144].

Toutefois, la valeur du p est non significative, nous pensons qu'il faudrait inclure plus de malades dans les prochaines études pour une meilleure évaluation des facteurs pronostiques sous traitements immunosuppresseurs.

2. Etude de la non réponse, de la rechute, et du risque d'évolution clonale sous immunosuppresseurs :

2.1. L'étude des patients non répondeurs après l'association SAL+Cis. :

Il n'existe à présent aucun algorithme permettant la prise en charge des patients réfractaires au traitement immunosuppresseur. Dans la limite de leurs expériences, quelques équipes ont défini certaines alternatives thérapeutiques chez ces patients dont :

a- la greffe de moelle osseuse à partir d'un donneur HLA compatible : elle a été proposée par plusieurs équipes chez des enfants et des adultes en échec à la première ligne du traitement immunosuppresseur [7].

b- le traitement en deuxième ligne par SAL : permet d'obtenir une réponse chez 50-60% des patients [11].

Une étude rétrospective menée récemment au NIH a rapporté un taux de réponse de l'ordre de 33% à 6 mois en utilisant le SAL de lapin réfractaires à une première ligne de (Thymoglobuline®) chez des sujets traitement par le SAL de cheval [145].

A l'heure actuelle, et en l'absence d'étude prospective comparant le SAL de cheval avec celui du lapin, le choix du type de SAL en deuxième ligne thérapeutique chez des sujets réfractaires dépendra de la survenue ou non d'une réaction sévère après le premier traitement, des préférences de chaque centre et de la disponibilité des produits [11].

c- le Cyclophosphamide a été également tenté chez des patients aplasiques réfractaires au traitement initial par immunosuppresseurs. Le taux de réponse était estimé à 50%^[146].

d- l'Alemtuzimab (Mabcampath®) a été tenté chez 8 malades aplasiques réfractaires au SAL. Il a permis d'obtenir une réponse chez la moitié des cas. La toxicité liée au traitement a été moindre.

Une étude randomisée comparant l'effet de ce médicament avec ou sans adjonction du SAL est actuellement en cours au NIH ^[7].

Pour notre série, un seul patient réfractaire au traitement initial par de la Cis. a pu bénéficier de l'association Cis. + SAL . Il est décédé mais aucune conclusion objective ne peut être tirée de cette étude. Là aussi, il faudrait inclure dans l'avenir un grand nombre de patients traités par l'association d'agents immunosuppresseurs afin d'évaluer les sujets réfractaires et leur proposer une conduite thérapeutique uniforme et adéquate.

2.2. La rechute après traitement immunosuppresseur :

La rechute se définit par la réapparition des cytopénies après avoir obtenu une indépendance transfusionnelle pendant au moins 3 mois^[115]. Bien que 30% à 40% des patients soient concernés, il semble plus difficile de trouver un bon marqueur prédictif pour cet événement ^[7].

De plus, il faut noter qu'il s'agit d'un événement qui survient aussi bien après traitement par le SAL qu'après la ciclosporine ^[147]. En effet, la notion de dépendance à la Cis. s'observe le plus souvent après l'arrêt du traitement, le plus souvent au bout du 6^{ème} mois. Il semble que le fait de retraiter les patients par cette méthode conduit à une récupération hématologique ^[7-11-12].

D'après Bacigalupo et ses collègues ^[117], les patients sensibles à la Cis. nécessitent un traitement au long cours par cette molécule. La diminution des doses se fera par la suite de façon très progressive après la stabilisation de la

rémission. Cette nouvelle approche avait conduit à un taux moindre de rechute, estimé à 12%.

De même, une étude italienne plus récente ^[148] a aboutit aux conclusions suivantes :

- il faut commencer à diminuer les doses de la Cis. chez les patients répondeurs après 12 mois de traitement (au lieu de 6 mois).
- cette diminution de doses doit se faire de façon très progressive (moins de 10% de la dose par mois) pendant au moins un an pour minimiser le risque de rechute.

Dans notre série, les 2 patients répondeurs à la Cis. ont été perdu de vue, ainsi aucun cas de rechute n'a été observé.

2.3. L'évolution clonale sous traitement immunosuppresseur:

L'évolution secondaire de l'AMA vers d'autres hémopathies clonales reste beaucoup plus grave que la rechute après traitement immunosuppresseur ^[7].. Compte tenu de ces complications, une surveillance à long terme des patients aplasiques semble alors justifiée par la pratique obligatoire d'un caryotype médullaire.

Dans la littérature internationale, la quasi-totalité des études portant sur le traitement par agents immunosuppresseurs analysent l'évolution à long terme des patients. Nous nous sommes limités aux études de *Gluckman* ^[129]., de *Masanao* ^[130]., et de *Bacigalupo* ^[117]. vu qu'elles ont porté sur un nombre important de patients présentant la forme sévère de la maladie et traités par une association d'agents immunosuppresseurs.

Dans la série de *Gluckman* ^[129]., trois patients sur 102 ont développé une HPN à 18, 38, et 54 mois du traitement, et 2 patients ont présenté un syndrome myélodysplasique à 12 et 29 mois, dont un qui s'est transformé en leucémie myéloïde aigue.

Pour Bacigalupo ^[117], les hémopathies clonales ont été relevées chez 8 patients parmi 100 (soit 8% des cas), répartis comme suit: quatre cas de myélodysplasie, deux cas de leucémie myéloïde aigue, un cas de leucémie à tricholeucocytes, et un autre cas d'HPN.

Pour Masanao ^[130], deux patients ont développé une HPN après 25 mois et 41 mois du traitement. Un syndrome myélodysplasique a été noté chez 3 patients après 14 mois, 38 mois et 40 mois du traitement.

Comme dans la série de Gluckman ^[129], cette étude n'a pas relevé de différence significative en matière d'évolution clonale entre les 2 groupes traités avec ou sans G-CSF.

Pour notre part, le caryotype médullaire n'a pas été réalisé. De plus, le suivi thérapeutique des patients n'était pas long (soit une moyenne de 3,7mois), ce qui nous a beaucoup limité dans la surveillance clonale des patients encore en vie.

V-PROBLEMES RELEVES POUR LA PRISE EN CHARGE DES AMA AU MAROC:

Il y'a lieu de rappeler que le deuxième objectif de ce travail était de montrer que l'AMA est une hémopathie dont la prise en charge demeure insuffisante dans notre pays, et ce à cause des problèmes suivants:

1. les difficultés de disposer de traitement symptomatique de qualité à travers le pays :

Il s'agit de la réanimation hématologique et transfusionnelle chez les patients aplasiques qui reste le problème essentiel, particulièrement dans les zones où l'infrastructure sanitaire reste sous développée. En effet, la mortalité par les

conséquences directes de l'AMA, notamment le sepsis sévère et les accidents hémorragiques, reste très élevée dans les pays du tiers monde. Il s'agit particulièrement de certains pays d'Afrique (Congo, Nigéria) où on fait face à des problèmes liés au sous-équipement (absence d'unités équipées de moyens d'isolement pour ces patients fragiles, absence de centres de transfusion capable d'assurer les besoins en produits sanguins, ...etc.).

La même préoccupation est partagée par certains centres au Maroc qui ont des difficultés à disposer de traitement symptomatique de qualité comme les produits sanguins qualifiés, type CPA et CGR phénotypés, déleucocytés et irradiés.

En revanche, il y'a lieu de signaler que les progrès majeurs observés ces deux dernières décennies en matière de traitement médical des aplasies médullaires dans les pays développés étaient dus à la qualité de la prise en charge du risque infectieux et des besoins transfusionnels. Ajouté à cela l'affinement des protocoles thérapeutiques à base d'association d'immunosuppresseurs et le recours très rapidement à l'allogreffe en cas d'échec.

2. la non disponibilité de l'allogreffe de CSH:

Comme nous l'avions expliqué plus haut, la greffe de moelle osseuse allogénique est considérée comme étant la seule thérapeutique réellement curative des AMA sévères.

Dans la littérature internationale, plusieurs équipes [149-150-151-152-153-154-155], ont démontré l'efficacité de cette thérapie avec une chance de survie variable de 86% à 95% (voir tableau n°19).

Dans les séries maghrébines, le taux de survie globale après allogreffe de moelle a été de l'ordre de 75% à 6 ans en Algérie [60], et de 86% à 2 ans dans l'étude tunisienne [156].

Malheureusement, cette thérapie n'est pas encore disponible dans notre pays, ce qui explique le taux de mortalité globale relativement élevée chez nos patients,

soit une proportion de 20% des cas. Il en est de même pour l'étude faite à l'hôpital Ibn Sina de Rabat qui a noté une mortalité globale de l'ordre de 43,7% [62]. Dans la série casablancaise, le taux de décès a été de 18,7% [61].

C'est sur ce point justement que convergeait le projet de l'aménagement de la première unité de greffe de moelle osseuse (GMO) au Maroc, celle de l'hôpital vingt Aout de Casablanca^[157-158-159].

Il faut souligner que ce projet datait de 1986 mais sa mise en place a nécessité beaucoup de temps car il fallait, non seulement bâtir l'édifice et l'équiper de chambres à flux laminaire, mais aussi former à l'étranger les médecins responsables de ce service.

Finalement, l'ouverture de cette unité de greffe de moelle osseuse a eu lieu en 2004 grâce aux efforts louables de l'association "AGIR" (et de certains mécènes) qui a financé le projet à hauteur de 3 millions de dirhams.

D'après le professeur *Said Benchekroun* chef du service d'hématologie oncologie de l'hôpital vingt Août de Casablanca, cette unité de GMO permettrait au pays une économie de devises puisque un bon nombre de malades sont régulièrement adressés dans des centres étrangers, avec un coût variant entre 508 067 DH et 1 690 000 DH. Ce coût peut être réduit de 50 à 60% si la greffe est faite localement.

D'autres projets sont en train de voir le jour dans notre pays. En effet, le centre hospitalier Ibn Sina de Rabat a vécu en 2010 l'ouverture d'un grand centre d'hémato-oncologie pédiatrique, et le CHU de Marrakech est en train de se doter d'une unité d'hématologie clinique très moderne. Les autres CHU de Fès et d'Oujda finiront par emboîter le pas de leurs prédécesseurs et disposeront certainement d'unité de greffe de CSH dans les prochaines années.

Cependant, l'allogreffe de CSH n'a toujours pas eu lieu dans notre pays malgré que les compétences marocaines en matière de greffe de moelle existent. Les

textes de loi régissant le prélèvement, le don et la conservation d'organes ou de tissus, qui ont contribué à bloquer les allogreffes au Maroc sont en train d'être révisés afin de faciliter la procédure administrative régissant le don d'organes et de tissus. Reste le plateau technique à développer pour accompagner les GMO (biologie moléculaire, immunologie, virologie ...etc.) et la couverture sociale qui permettrait aux patients l'accès à cette thérapie fort coûteuse.

Tableau n°17 : Résultats de l'allogreffe de moelle osseuse en situation apparentée

Série internationales	Période de patients	Nombre de patients	Survie actuarielle (%)
EBMT ^[149] .	1991 - 1998	71	86% à 5 ans
Seoul ^[150] .	1990 - 1999	22	95% à 5 ans
Hamurg ^[151] .	1990 - 2001	21	86% à 5 ans
Paris ^[152] .	1994 - 2001	33	94% à 5 ans
Seattle ^[153-154] .	1988 - 2004	94	88% à 6 ans
Mexico city ^[155] .	2000 - 2005	23	88 % à 4 ans

3. la difficulté d'accès au SAL :

Le problème de la non disponibilité de l'allogreffe de moelle dans notre pays est aggravé par celui lié aux difficultés d'accès au SAL, comme cela est classique dans les autres pays en voie de développement.

Plusieurs spécialités de SAL (anticorps polyclonaux ou immunoglobulines polyvalentes purifiées) existent dans le monde mais seulement trois d'entre-elles sont commercialisées en France . Il s'agit de médicament dont le prix demeure fort élevé, estimé en moyenne à 250 000 DH pour une seule cure utilisant la dose de 15mg/kg, chez un patient pesant 60 Kg.

Les protocoles utilisant le sérum antilymphocytaire ont donné des résultats intéressants comme le résume le tableau suivant (n° 18). Ils restent néanmoins moins bons que l'allogreffe en matière de survie au long terme.

Le sérum antilymphocytaire est actuellement commercialisé au Maroc mais malheureusement le prix n'est pas accessible pour tout les patients . Cela explique clairement le nombre très restreint de patients ayant bénéficié de cette thérapie dans notre série, soit un seul malade.

Tableau n°18 : Résultats de l'association Cis+SAL chez des patients atteints d'AMA sévère

Série internationales	Nombre de patients	Réponse globale (%)	Survie actuarielle (%)
Gluckman*	102	83	81,1 à 2 ans
Bacigalupo*	100	77	87 à 5 ans
Masanao*	101	77	94 à 4 ans

* avec association du G.CSF

4: Le nombre insuffisant des unités d'hématologie clinique au Maroc:

Il est évident de faire le constat suivant : la prise en charge des aplasies médullaires acquises doit passer obligatoirement par un centre hospitalier spécialisé. Dans notre pays, le nombre des unités d'hématologie clinique reste très insuffisant par rapport aux pays développés. Dans cette optique, certains projets sont en train de voir le jour au Maroc, comme le montre impérativement la nouvelle répartition citée auparavant (voir paragraphe : non disponibilité de l'allogreffe). Le but étant donc d'augmenter la capacité et en même temps la qualité de la prise en charge des patients aplasiques. Un résultat souhaité pour atteindre l'objectif voulu.

En résumé, d'importants progrès restent à faire dans de nombreux domaines. Nous en citerons trois.

- la mise en place d'autres services d'hématologie pourrait améliorer la qualité de prise en charge en réduisant le délai entre le diagnostic et le début de traitement.*
- la mise en place dans les plus brefs délais de l'allogreffe de moelle osseuse et la mise sur le marché du SAL.*
- l'amélioration et la généralisation des traitements symptomatiques de qualité à travers le pays.*

CONCLUSION

L'aplasie médullaire acquise est une hémopathie non maligne, très grave, mais heureusement peu fréquente. Elle met en jeu le pronostic vital par le risque infectieux et hémorragique. Ajoutant à cela que la mortalité globale peut atteindre un taux de 70% en l'absence d'une prise en charge appropriée, et survient principalement dans les premiers mois. Voilà pourquoi il est clair que les guérisons spontanées sont beaucoup plus rares que le décès ou le passage à la chronicité.

Sur le plan thérapeutique, une place fondamentale revient essentiellement au traitement symptomatique de réanimation hématologique (transfusions sanguines, antibiotiques, antifongiques, antiviraux ...etc.). Parallèlement à ces mesures symptomatiques, il est préconisé de suivre un traitement à visée étiopathogénique qui doit nécessairement être instauré. En effet, une bonne partie des patients peut aujourd'hui être traitée efficacement soit par l'allogreffe de moelle osseuse, qui reste de loin le traitement de choix quand on dispose d'un donneur compatible, soit par l'association du sérum antilymphocytaire et de la ciclosporine le cas échéant.

Il faut aussi savoir que ces traitements prescrits sur une longue durée doivent être pris régulièrement et être accompagnés d'un suivi médical contraignant. Cela retentira sans aucun doute sur tous les aspects de la vie du malade et de son entourage (charge financière importante, problèmes sociaux, psychologiques ...etc.).

Signalons quand même que dans notre pays, la prise en charge des sujets aplasiques reste laborieuse vu le manque des thérapies curatives (GMO et SAL). Notre série illustre cette gravité avec un taux de mortalité globale relativement élevé de l'ordre de 2 cas sur 11. Il va de soi que si nos patients avaient pu bénéficier des thérapies les plus prometteuses, les chances de survivre auraient été certainement plus élevées.

Pour toutes ces raisons, il s'avère donc nécessaire de pouvoir développer, dans les plus brefs délais, l'allogreffe de moelle osseuse ainsi que la mise sur le marché marocain du sérum antilymphocytaire. Cela permettrait d'aboutir à un stade de remède concluant, ce qui redonnerait plus de confiance aux patients aplasiques et plus de sérénité au travail des médecins traitants.

RESUME

Résumé

Titre: les aplasies médullaires acquises (à propos de 11 cas).

Mots clés : aplasie médullaire, myélogramme, cellules souches hématopoïétiques, traitement immunosuppresseur.

L'aplasie médullaire acquise (AMA) est une hémopathie rare mais très grave, associant une pancytopénie périphérique et une hypocellularité médullaire. Son étiologie reste le plus souvent inconnue. Le traitement repose soit sur l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques, soit sur le traitement immunosuppresseur.

Notre étude rétrospective porte sur onze cas d'AMA recensés au sein du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 20 mois. La prévalence a été de 18% des myélogrammes reçu pour pancytopénie arégénérative . La moyenne d'âge a été de 38, 36 ans (extrêmes de 17 et 76). La prédominance masculine a été nette (sexe ratio homme/femme de 1,75). La maladie a été probablement secondaire chez 5 patients: agents toxiques (3 cas), prise médicamenteuse (2cas) .

La symptomatologie clinique a été dominée par le tableau complet d'insuffisance médullaire, retrouvé dans 7 cas. Le diagnostic a été basé sur l'étude histopathologique de la biopsie ostéo-médullaire. Selon les critères de gravité de *Camitta*, six de nos malades ont eu une forme sévère et 5 une forme très sévère d'AMA.

Mis à part le traitement symptomatique, nos patients ont bénéficié d'un traitement spécifique comportant de la ciclosporine seule en traitement de première intention chez 6 patients, du sérum antilymphocytaire chez un seul cas, des androgènes chez 5 patients et une corticothérapie au long court chez tous les patients. Les résultats obtenus sont les suivants : deux réponses complètes, trois

réponses partielles et six cas de non réponse dont deux décès par sepsis sévère. un patient est toujours suivi et les huit autres sont perdus de vue.

La toxicité des traitements entrepris était acceptable et surtout liée à la ciclosporine et au SAL. Le suivi variait entre 1 mois et 6 mois (moyenne de 3,7 mois).

Tous les facteurs pronostiques de survie décrits récemment dans la littérature ont été relevés chez nos patients, à savoir : l'âge dépassant 16 ans, le délai long entre le diagnostic et le début du traitement spécifique, ainsi que les thérapies autres que l'association ciclosporine + sérum antilymphocytaire. Cependant, le faible nombre de nos patients ne permet pas une comparaison statistique fiable.

Le taux de mortalité globale dans notre série est dû au problème d'accès aux thérapies efficaces, à savoir l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et le sérum antilymphocytaire, dont la mise en place au Maroc est indispensable pour améliorer la survie des patients aplasiques.

ABSTRACT:

Title: The acquired aplastic anemia (about 11 cases)

Key Words: aplastic anemia- myelogram-hematopoietic stem cells-immunosuppressive therapy.

The acquired aplastic anemia (AAA) is a rare but very serious hematological disease, defined as pancytopenia with a hypocellular bone marrow. Its etiology is mostly unknown. The treatment is either allogeneic stem cell transplantation or immunosuppressive therapy.

Our retrospective study concerns 11 cases of AAA, identified in university hospital Hassan II of Fes, over 20 months. The prevalence was 18% of myelogram received for pancytopenie aregenerative . The average age was 38,36 years (range, 17-76 years). The male dominance was obvious (the male / female sex ratio was1,75). The disease was probably secondary in 5 cases: toxic agents (3 cases) and drug taking (2 case).

The clinical symptomatology was dominated by the complete bone marrow failure syndrome, with 7 cases. The diagnosis was confirmed by the bone marrow biopsy.

According to Camitta criteria, six patients had a severe and 5 a very severe AAA.

Apart from symptomatic treatment, our patients received specific treatment with the cyclosporine alone in first-line therapy in 6 patients, antilymphocyte globulin in one case, androgens in 5 patients and long-term corticosteroid short in all patients . The outcomes obtained are as follows: two cases of complete responses, three cases of partial responses and six cases of non-response including 2 deaths because of severe sepsis. one patient is still followed and eight were lost to. The treatments toxicity was tolerable and mainly

related to Cyclosporine and SAL. Follow-up ranged from 1 months to 6 months (average, 3,7 months).

All survival prognostic factors described recently in the literature have been identified in our patients, namely: the age exceeding 16 years, the long interval from diagnostic to specific treatment , and other treatments not including the association of cyclosporine to the antilymphocyte globulin. However, the small number of our patients did not allow a reliable statistical comparison.

The mortality in our series is due to the problem of access to efficient therapies, namely allogeneic stem cell transplantation and antilymphocyte globulin, whose establishment in Morocco is important to improve survival in patients with aplastic anemia.

ملخص

العنوان : اللاتنسج النقيية المكتسبة (بصدد 11 حالة)

الكلمات الأساسية : اللاتنسج النقيي - تصوير النخاع - الخلايا الذرية المكونة للدم - العلاج الكابت للمناعة

إن اللاتنسج النقيي المكتسب من الاعتلالات الدموية النادرة و لكن الخطيرة جدا ، و هو يشمل قلة الكريات و قلة خلوية نقي العظم . تظل مسبباته غير معروفة في معظم الأحيان . العلاج يقوم إما على الطعم الإسوي للخلايا الذرية المكونة للدم أو على العلاج الكابت للمناعة .

دراستنا بأثر رجعي قد خصت إحدى عشر حالة إصابة باللاتنسج النقيي المكتسب و التي تم تسجيلها في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس ، على مدى 20 شهرا . كان معدل الانتشار 18% من مجموع صور النخاع المتوصل بها بسبب قلة الكريات اللاتجددية . كان متوسط أعمارهم 38,36 سنة (القيمة القصوى و الدنوى ما بين 17 و 76 سنة) .

هيمنة الجنس الذكري كانت واضحة (نسبة الجنس بين الذكور و الإناث 1,75) . هذا المرض ربما كان ثانويا 5 حالات : العوامل السامة (3 حالات) ، و أخذ أدوية (حالتين) .

الأعراض السريرية المهيمنة هي الجدول التام للقصور النقيي و الذي وجد في 7 حالات، و التشخيص كان يقوم على أساس الدراسة التشريحية الدقيقة لخزعة النقي . و فقا لدرجة التكهن لدى كاميطا ، ستة من مرضانا كان لديهم شكلا صريما و 5 شكلا صريما جدا من المرض .

بصرف النظر عن العلاج العرضي، فإن مرضانا قد تلقوا علاجا نوعيا بالعقار المحصن وحده كعلاج الخط الأول عند 6 مرضى ، المصل ضد اللمفاويات في حالة واحدة ، علاج بالذَكَارات

في 5 حالات و علاج بالكورتيكوستيرويد في جميع الحالات . النتائج التي حصل عليها هي كما يلي :

ثلاث حالات استجابة جزئية، حالتين استجابة تامة ، و ست حالات عدم استجابة من ضمنها وفاتين بسبب إنتان صريم . حالة واحدة لازالت متتبعة في حين أن الحالات الثمانية المتبقية غابت عن الأنظار . سمية العلاجات كانت مقبولة، و تتعلق أساسا بالعقار المحصن و المصل ضد اللمفاويات. المتابعة الطبية قد تراوحت ما بين شهر و 6 أشهر (متوسط 7,3 شهرا) .

جميع عوامل التكهن للبقاء على قيد الحياة الموصوفة مؤخرا في الدراسات الأخرى قد تمت ملاحظتها عند مرضانا، و هي: السن الذي يتجاوز 16 عاما، الفترة الطويلة الممتدة ما بين التشخيص و بداية العلاج

النوعي و العلاجات الأخرى دون مشاركة العقار المحصن و المصل ضد اللمفاويات . ولكن العدد القليل للمرضى لا يسمح لنا بإجراء مقارنة إحصائية موثوقة .

و المعدل العام للوفيات في سلسلتنا يرجع إلى مشكلة الحصول على العلاجات الفعالة، بما في ذلك الطعم الإسوي للخلايا الذرية المكونة للدم و المصل ضد اللمفاويات، و بالتالي تظهر أهمية تطوير هذين العلاجين لتحسين نجاة مرضى داء اللاتنسج النقوي بالمغرب .

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ehrlich P. Ueber einen:
Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen
Knochenmarks
Charite-Annalen 1888; 13:300-309.
- [2] Vaquez M.H, Aubertin, C.
L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles.
Bull Mem Soc Med Hop Paris 1904; 21: 288-297.
- [3] Mohler (D.N), Leavell (B.S).
Anlastic anemia. An analysis of 50 cases
Ann Intern Med 1958 ; 49(2) : 326-362.
- [4] Scott JL, Cart Wright GE, Wintrobe MM.,
Acquired anlastic anemia: an analysis of thirty-nine case and review
pertinent literature
Medicine (Baltimore) 1959; 38(2):119-172.
- [5] G. Socié, C. Ferry, M. Robin, et al.
Aplasies médullaires acquises.
EMC hématologie 2005; 2(2):113-131.
- [6] S.B. Killick, J.C.W. Marsh.
Aplastic anaemia: Management.
Blood Reviews 2000; 14(3): 157-171.
- [7] Young NS, Calado RT, Scheinberg P.
Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic
Blood 2006; 108 (8):2509-2519.
- [8] A.-M. Stoppa.
Anlasie médullaire
Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette 2005: 205-209.
- [9] Robert A Brodsky, Richard J Jones.
Anlastic anaemia.
The Lancet 2005; volume 365, issue 9471:1647-1656.
- [10] A. Elira-Dokekias, N. Tchissambou, A. Sangare.
Etude épidémiologique et clinique des aplasies médullaires sévères
Médecine d'Afrique Noire 1997; 44 (11): 582-590.
- [11] Judith C.W. Marsh.
Management of acquired aplastic anaemia Blood Reviews 2005; 19 (3):
143-151.

- [12] Judith Marsh.
Marrow failure syndromes.
Making Therapeutic Decisions in Adults with Aplastic Anemia.
American Society of Hematology 2006:78-85.
- [13] Jaroslaw P., Maciejewski, Antonio M. Risitano. Marrow failure.
Aplastic anemia: management of adult patients. American Society of
Hematology 2005:110-117.
- [14] J.-P. Vial, V. Praloran.
Hématopoïèse et sa régulation. Hématologie clinique et biologique.
Edition Arnette 2005: 9-16.
- [15] 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):
859878.
- [16] L. Douay.
Du contrôle de l'hématopoïèse à la thérapie cellulaire: les perspectives
transfusionnelles.
Ann Biol Clin. 2003; 61 (3): 259-267.
- [17] Fernando Cortes, Marie-Claude Labastie.
Contrôle moléculaire du développement du système hématopoïétique
chez les vertébrés.
Médecine-sciences 2000; 16 (2):198-204.
- [18] Moore K. A.
Recent advances in defining the hematopoietic stem cell niche. Curr
Opin Hematol 2004; 11(2): 107-111.

- [19] Young NS, Alter BP.
Aplastic anemia acquired and inherited. Philadelphia: Saunders WB
1995: 1-410.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.

- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Novitzky N, Jacobs P.
Immunosuppressive therapy in bone marrow aplasia: the stroma functions normally to support hematopoiesis.
Exp Hematol 1995; 23(14):1472-1477.
- [31] 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.

- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al.
Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocytic serum. *BMJ* 1970; 2 (5702): 131-136.
- [35] Neal S. Young.
Marrow Failure Syndromes.
Pathophysiologic Mechanisms in Acquired Aplastic Anemia.
American Society of Hematology 2006:72-77.
- [36] Young NS, Maciejewski J.
The pathophysiology of acquired aplastic anemia.
N Engl J Med 1997; 336(19):1365-1372.
- [37] 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.
- [38] 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.

- [39] Dufour C., Corcione A., Svahn J., et al.
Interferon 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.
- [40] Maciejewski J, Selleri C, Anderson S, et al.
Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression in vitro.
Blood 1995; 85 (11): 3183-3190.
- [41] Sato T, Selleri C, Young NS, et al.
Hematopoietic inhibition by interferon-gamma is partially mediated through interferon regulatory factor-1.
Blood 1995; 86 (9): 3373-3380.
- [42] Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al.
Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha.
J Clin Invest 1995; 96 (2): 1085-1092.
- [43] 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.
- [44] 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.

- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, et al.
Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 12(3-4):167-175.
- [48] Socié G, Bennaceur G, Sigaux F, et al.
Diagnostic immunocytologique et moléculaire des hémogl_obinuries paroxystiques nocturnes. *Hématologie* 1995; 1(1):63-65.
- [49] Rosse WF, Ware RE.
The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86(9):3277-3286.
- [50] Gérard Sebahoun.
Hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Hématologie clinique et biologique*. Edition Arnette 2005: 197-200.
- [51] 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.

- [52] Nissen C.
Pathophysiology of aplastic anaemia. *Acta Haematol* 1991;
86(2):57-60.
- [53] Heimpel H.
Epidemiology and etiology of aplastic anemia. In: Shrezenmier H,
Bacigalupo A, editors.
Aplastic anemia pathophysiology and treatment.
New York: Cambridge University Press 2000: 97-116.
- [54] Gewirtz AM, Hoffman R, Gardner FK.
Current considerations of etiology of aplastic anemia.
Critical Reviews in Oncology/Hematology 1985; 4(1):1-30.
- [55] Gordon Smith EC, Issagrisil S.
Epidemiology of aplastic anemia.
Baillière's Clin Haematol 1992; 5(2):475-491.
- [56] Young NS, Alter BP.
Epidemiology of acquired anemia. In: *Aplastic anemia acquired and
inherited*. Philadelphia: W.B. Saunders 1994:24-31.
- [57] Issaragrisil S.
Epidemiology of aplastic anemia in Thailand. (Thai Aplastic Anemia
Study Group).
Int J Hematol 1999; 70(3):137-140.
- [58] Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, et al.
Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. (The
Aplastic Anemia Study Group).
Am J Hematol 1999; 61(3):164-168.

- [59] Issaragrisil S, Kauffman DW, Anderson T, et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood* 2006; 107(4):1299-1307.
- [60] RM. Hamladji, R. Ahmed Nacer, M. Benakli, et al.
Prise en charge des aplasies médullaires sévères acquises en Algérie.
4ème Congrès Maghrébin d'Hématologie.
Tunis 26, 27 et 28 Avril 2007.
- [61] N. Khoubila, LTazi, A. Madani, et al.
Aplasia médullaire acquise: expérience du service d'Hématologie de Casablanca.
4ème Congrès Maghrébin d'Hématologie, Tunis 2007.
- [62] Diecky N. Isabelle.
Les aplasies médullaires dans un service de médecine interne: à propos de 32 cas.
Thèse de médecine, n°266, 1997 Rabat.
- [63] Neal S. young.
Aplastic anaemia.
The lancet 1995; volume 346, issue 8969: 228-232.
- [64] Gordon Smith EC.
Aplastic anemia: etiology and clinical features. *Baillière's Clin Heamatol* 1989; 2(1):1-18.
- [65] Mary JY.
Epidemiology of aplastic anemia: the french experience. *Ontogeny of hematopoiesis. Aplastic anemia.*
Paris: INSERM 1995:191-379.

- [66] 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.
- [67] Eliane M.C.P. Maluf, Ricardo Pasquini, Jose N. Eluf, et al. Aplastic Anemia in Brazil: Incidence and Risk Factors. *American Journal of Hematology* 2002; 71(4):268-274.
- [68] M. Ahamed, M. Anand, A. Kumar, et al.
Childhood aplastic anaemia in Lucknow, India: incidence, organochlorines in the blood and review of case reports following exposure to pesticides.
Clinical Biochemistry 2006; 39 (7): 762-766.
- [69] Williams DM, Lynch RE, Cartwright GE.
Drug-induced aplastic anemia.
Semin Hematol 1973; 10(3):195-223.
- [70] Travis LB., Li, C.Y., Zhang, Z.N., et al.
Hematopoietic malignancies and related disorders among benzene-exposed workers in China.
Leuk Lymphoma 1994; 14(1-2): 91-102.
- [71] Fleming, L.E., Timmeny, W.
Aplastic anemia and pesticides: an etiologic association?
J Occup Med 1993 ; 35 (11): 1106-1116.
- [72] Marsh J.C., Abboudi Z.H., Gibson F.M., et al.
Aplastic anemia following exposure to 3, 4 methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy).
Br J Haematol 1994; 88(2): 281-285.

- [73] Buzyn-Veil A. et Varet B.
Insuffisance médullaire. Editions techniques-EMC, thérapeutique
1994; 25-386-A-10: 10 pages.
- [74] Elisabetta Cariani, Anna Maria Pelizzari, Anna Rodella, et al.
Immune-mediated hepatitis-associated aplastic anemia caused by the
emergence of a mutant hepatitis B virus undetectable by standard
assays.
Journal of hepatology 2007; 46 (4):743-747.
- [75] Jun Lu, Atannu Basu, J. Joseph Melenhorst, et al.
Analysis of T-cell repertoire in hepatitis-associated aplastic anemia.
Blood 2004; 103(12): 4588-4593.
- [76] Agnès Cecille, Isabelle Vassias, Janine Le Junter, et al.
Le parvovirus B 19 et l'hématopoïèse.
Hématologie 1995 ; 1(6): 461-468.
- [77] Eric Oksenhendler, William Vainchenker.
Hématopoïèse au cours de l'infection VIH.
Hématologie 1995 ; 1(4):305-311.
- [78] Anne-Marie Filet, Brigitte Sénéchal, Dominique Challine-Lehman, et
Infection à Cytomégalovirus.
Hématologie 2000; 6(1):46-65.
- [79] J.Y. Kwon, Y. Lee, J.C. Shin, et al.
Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia.
International Journal of gynecology and obstetrics 2006; 95 (2):
- [80] Deepika Deka, Neelam Banerjee, Kallol K. Roy, et al.
Aplastic anemia during pregnancy: variable clinical course and
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive
Biology 2001; 94(1):152-154.
- [81] Flemming AF.
Hypoplastic anaemia in pregnancy.
J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1968; 75(2):138-141.

- [82] Nissen C.
The pathophysiology of aplastic anemia. *Semin Hematol* 1991;
28(4):313-318.
- [83] Aitchison RG, Marsh JC, Hows JM, et al.
Pregnancy associated aplastic anemia: a report of five cases and
review of current management.
Br J Haematol 1989; 73(4):541-545.
- [84] Mandal AK, Nicholas A, Wrigley E, et al.
Case report: a case of aplastic anemia in pregnancy. *J Obstet
Gynaecol.* 2005; 25(1):66-67.
- [85] Oosterkamp HM, Brand A, Kluin-Nelemans JC, et al.
Pregnancy and severe aplastic anemia: causal relation or
coincidence? *Br J Haematol.* 1998; 103(2):315-316.
- [86] Baumelou E., Guiguet M., Mary JY., and the French cooperative
group for epidemiology study of aplastic anemia
Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study.
Medical history and medication use.
Blood 1993; 81(6):1471-1478.
- [87] Leblanc T., Reguerre Y., Rousseau R., et al.
Aplasies médullaires constitutionnelles. *Encyclopédie médico-
chirurgicale.*
Hématologie 2000, 13-008-C-i0, pédiatrie, 4-081-A-10 : 10
pages.
- [88] Yi-Kong Keung, Mark J. Pettenati, Julia M. Cruz, et al. Bone marrow
Cytogenetic Abnormalities of Aplastic Anemia. *American Journal of
Hematology* 2001; 66(3):167-171.

- [89] Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson TE, et al.
An association of aplastic anaemia in Thailand with low socioeconomic status.
Aplastic anemia study group.
Br. J. Haematol. 1995; 91(1):80-84.
- [90] Bruno Varet.
Le livre de l'interne (hématologie).
Edition Flammarion Médecine-Sciences 1997.
- [91] P.-A. Bryon.
Moelle osseuse. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette
2005: 3-8.
- [92] 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.
- [93] S. Sleijfer, P.J.Lugtenburg.
Aplastic anaemia:a
review. The journal of medicine 2003; 61(5): 157-163.
- [94] Najean Y., Pecking A.
Prognostic factors in acquired aplastic anemia. A study of 352 cases.
Am J Med. 1979; 67(4): 564-571.
- [95] 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.

- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] Jean-Luc Wautier, Bernard David.
Conséquences à moyen et à long terme des transfusions.
Hématologie, Mini-revue transfusion 2003; 9 (5): 419-423.
- [99] 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.
- [100] Donadieu J., Fenneteau O.
Neutropénies constitutionnelles et acquises. EMC. Hématologie 2005 ; 2(3) :158-186.
- [101] Champlin RE., Ho W.G., Nimer S.D., et al.
Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Effect of a preparative regimen of cyclophosphamide-low-dose total lymphoid irradiation and post transplant cyclosporine-methotexate therapy.
Transplantation 1990; 49(4): 720-724.

- [102] Doney K., Leisenring W., Storb R. et al.
Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team.
Ann Intern Med 1997 ; 126(2): 107 - 115.
- [103] N. Dhédin, JP Vernant.
Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies malignes et les aplasies médullaires : réalisation et complications. Hématologie 2002, 13-061-A-10: 17 pages.
- [104] C. Faucher, G. Sébahoun, D. Blaise.
Greffes de cellules souches hématopoïétiques. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette 2005: 285-290.
- [105] Storb R, Prentice RL, Thomas ED.
Marrow transplanted for treatment of aplastic anaemia: an analysis of factors associated with graft rejection.
N Engl J Med 1977; 296(2):61-66.
- [106] Mc Cann SR, Passweg JR, Storb R, et al.
HLA identical sibling bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, eds. Aplastic anaemia. Pathophysiology and treatment.
Cambridge: Cambridge University Press 2000: 230-257.
- [107] Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, et al.
Processing and cryopreservation of placentalumbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution.
Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92 (22):10119-10122.

- [108] Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al.
Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients.
N Engl J Med. 1996; 335(3):157-166.
- [109] Thomson BG, Robertson KA, Gowan D, et al.
Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation.
Blood 2000; 96(8):2703-2711.
- [110] Philippe Armand, Joseph H. Antin.
Allogeneic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anémia.
Biology of Blood and Marrow Transplantation 2007; 13(5):505-516.
- [111] A. Buzin-Veil.
Maladie du greffon contre l'hôte.
Le livre de l'interne, hématologie 1997:437-444.
- [112] Jacques Cinqualbre.
Immunosuppression. Greffe d'organes. Edition Masson 2004: 114-129.
- [113] 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.
- [114] Rebellato LM, Gross U. Verbanac KM, Thomas JM.
A comprehensive definition of the major antibody specificities in polyclonal rabbit antithymocyte globulin.
Transplantation 1994; 57(5):685-694.

- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] A.Bacigalupo, B. Bruno, P. Saracco, et al.
For the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colonystimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients.
Blood 2000; 95(6):1931-1934.
- [118] François Chast.
Histoire contemporaine des médicaments. Edition la découverte 1995: 1-388.
- [119] Pierre Marquet, Frédéric Leger, pascale Pisano, Eliane M. Billaud.
Suivi thérapeutique de la ciclosporine.
Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Elsevier Masson 2004: 280-291.

- [120] Noble S., Markham A.
Cyclosporine A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral).
Drugs 1995; 50(5): 924-941.
- [121] 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.
- [122] Maciejewski JP, Sloan EM, Nunez O, et al.
Recombinant humanized anti-IL-2 receptor antibody (Daclizumab) produces responses in patients with moderate aplastic anemia.
Blood 2003; 102 (10): 3584-3586.
- [123] 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.
- [124] Marsh JC, Socié G, Shreeve 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.
- [125] Alexanian R., Nadell J., Alfrey C.
Oxymetholone treatment for the anemia of bone marrow failure.
Blood 1972; 40(3): 353-365.

- [126] 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.
- [127] Brodsky RA, Sensenbrenner LL, & Jones RJ.
Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation.
Blood 1996; 87(2):491-494.
- [128] 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.
- [129] Gluckman E., Rokicka-Milewska R., Hann L, et al.
Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia.
British Journal of Haematology 2002; 119 (4): 1075-1082.
- [130] Masanao Teramura, Akiro Kimura, Satsuki Iwase, et al.
Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan.
Blood 2007; 110 (6): 1756-1761.

- [131] Jameel Al-Ghazaly, Waled Al-Dubai, AK Al-Jahafi, et al.
Cyclosporine monotherapy for severe aplastic anemia: a developing country experience.
Ann Saudi Med. 2005; 25(5): 375-379.
- [132] Niazi R, Bilal N, Khan N. et al.
Comparison of cyclosporine versus high dose corticosteroids in the management of aplastic anemia.
J Pakistan Inst Med Sci. 2001; 12-8: 588-591.
- [133] Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al.
Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methyprenisolone with or without cyclosporine.
The German Aplastic Anemia Study group. N End J Med 1991; 324 (19):1297-1304.
- [134] Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al.
Antithymocyte globulin with or without cyclosporine A: 11 years follow-up of a randolnized trial comparing treatments of aplastic anemia.
Blood 2003; 101(4): 1236-1242.
- [135] Bacigalupo A, Chaple M, Hows J., et al.
Treatment of aplastic anemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party.
Br. J Haematol. 1993; 83(1): 145-151.
- [136] Kaltwasser J.P., Dix U., Schalk K.P. et al.
Effect of androgens on the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia.
Eur J Haematol. 1988; 40 (2):111-118.

- [137] M. Frikha, Z. Sahnoun, S. Kaabachi, et al.
Traitement de l'aplasie médullaire par Ciclosporine, prednisone et androgènes (résultats préliminaires à propos de 10 cas).
Thérapie 1996; 51(6): 627-629.
- [138] Moller BB, et Ekelund B.
Toxicity of cyclosporine during treatment with androgens. N Engl J Med.
1985; 313(22): 1416.
- [139] Speck B., Gratwohl, A., Nissen, C., et al. Treatment of severe aplastic anemia.
Exp Hematol. 1986; 14(2): 126-132.
- [140] Champlin R.E., Ho W.G., Feig S.A., et al.
Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? A prospective randomized trial.
Blood 1985; 66(1): 184-188.
- [141] Nakao S, Takamatsu H, Chuhjo T, et al.
Identification of a specific HLA Class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine.
Blood 1994; 84(12):4257-4261.
- [142] Sloand E, Kim S, Maciejewski JP, et al.
Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia.
Blood 2002; 100(4):1185-1191.
- [143] Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al.
Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anaemia.
Blood 2002; 99(9): 3129-3135.

- [144] Locasciulli A., Oneto R, Bacigalupo A., et al.
Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group.
Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
Haematologica 2007; 92(12): 11-18.
- [145] Scheinberg P, Nunez O, Young NS.
Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and cyclosporine for patients with relapsed or refractory severe aplastic anemia.
Br J Haematol. 2006; 133(6): 622-627.
- [146] Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Smith BD, et al.
Durable treatment-free remission after high dose cyclophosphamide therapy for previously severe aplastic anemia.
Ann Intern Med. 2001; 135(7): 477-483.
- [147] Gluckman, E., Esperou-Bourdeau, H., Baruchel, A., et al.
Multicenter randomized study comparing cyclosporine A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia.
Blood 1992; 79 (10): 2540-2546.
- [148] Saracco P., Quarello P., Lori AP., et al.
Cyclosporine response and dependence of in children with acquired aplastic anemia treated with immunosuppression: a multicentre retrospective study with long term observation follow up.
Br J Haematol. 2007; 140(2): 197-205.

- [149] Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al.
Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporine 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 a GITMO/EBMT randomized trial.
Blood 2000; 96 (5):1690-1697.
- [150] Kim I, Yoon SS, Park S, Kim BK, Kim NK.
The treatment of severe aplastic anemia: outcomes of bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy in a single institution of Korea.
J Korean Med Sci. 2003; 18(3):365-371.
- [151] Kröger N, Zabelina T, Renges H, et al.
Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide plus antithymocyte globulin.
Ann Hematol. 2002; 81(11):627-631.
- [152] Ades L, Mary JY, Robin M, et al.
Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia.
Blood 2004; 103(7): 2490-2497.
- [153] Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, et al.
Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a longterm follow-up.
Br J Haematol. 2005; 130(5):747-751.

- [154] Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al.
Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers.
Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7(1): 39-44.
- [155] Gomez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Perez JC, et al.
Allografting in patients with severe, refractory aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditioning regimen: the Mexican experience.
Am J Hematol. 2006; 81(3):157-161.
- [156] Abdelkefi A., Ben Othman T., Ladeb S., et al.
Bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia using cyclophosphamide and antithymocyte globulin: the experience from a single center.
Hematolo J. 2003; 4: 208-213.
- [157] www.maroc-hebdo.press.ma/.../AlzirPourDesViesHumaines.html
Agir pour des vies humaines.
- [158] www.lavieeco.com/.../9741-une-izrefe-a-letraneer-pour-un-malade-marocain-a-coute-3-mdh.html.
Une greffe à l'étranger pour un malade marocain a coûté 3 MDH !
- [159] www.marocinfocom.net/detail.php?id=15
Maroc info : l'information en continu, Newswire marocain.