



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° :23

LA CONDUITE À TENIR DEVANT UNE ÉRYTHROBLASTOPÉNIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Madame Soukaina BOUTAIYEB

Née le 14 Avril 1995 à Youssoufia

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Érythroblastopénie, Aplasie, Anémie de Blackfan-Diamond, Parvovirus B19

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anas JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Mouna NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

سُبْحَانَكَ يَا عَزِيزٌ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ
الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen de la FMPA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI Chafiq
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar. razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AlMontacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. IAMRANI Moulay Omar

Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie • *Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALIADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACH Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima

Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Urologie

Cardiologie

Gastro-Entérologie

Biochimie-Chimie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Pédiatrique

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Ophthalmologie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Gynécologie Obstétrique

Oto-Rhino-Laryngologie

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Ophthalmologie

Anatomie Pathologique

Ota-Rhine-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Dir. Adj. HMI Mohammed V

* Enseignants Militaires

Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELIAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardia-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *_(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie •Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina

Mar

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie

* Enseignants Militaires

Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida
Octobre 2007
 Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa **
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo- Phtisiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardia vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

* Enseignants Militaires

Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. AIT AIJ Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie <i><u>Di recteur Hôp. des Spécialités</u></i>
Pr. BELYAMANI Lahcen •	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ELMALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. IAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-Phtisiologie
<u>Octobre 2010</u>	
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine Interne <i><u>Directeur ERSSM</u></i>
Pr. BEIAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie, Chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUEWAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BEIAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF ELKEITANI Mohamed
Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Radiologie
Neure-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie

* Enseignants Militaires

Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i><u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u></i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
-------------------------------	---

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss *	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale *	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JANANE Abdellah *	Urologie
Pr. JEA.IDI Anass *	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génycologie-Obstétrique

* *Enseignants Militaires*

Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OUIAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELIAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. ELASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

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

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* *Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES :

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. AIAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

* Enseignants Militaires



DEDICACES



À MES TRÈS CHERS PARENTS

Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À MES FRÈRES ADIL ET AYOUB ET MA SŒUR KHADIJA

Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire.

Je vous remercie énormément pour votre encouragement et votre soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon admiration et toute ma gratitude, de mon affection la plus sincère et de mon attachement le plus profond.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

*À MES CHERS PETITS NEVEUX ET NIÈCE SAFOUANE, MEHDI ET
RAZANE*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et
votre gaieté me comblent de bonheur*

*Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour
vos vœux les plus chers.*

*À MES CHÈRES AMIES : Sara , Zoubayda , Oumaima , Hanane , Chaimaa,
khaoula , khadija, Hajar, ...*

*Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre
encouragement et de votre serviabilité.*

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour
vous combler. Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.*



REMERCIEMENTS



A

Notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de notre thèse.

Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A

Notre maître et rapporteur de thèse

Madame le Professeur Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Anas JEALDI

Professeur d'Hématologie Biologique

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en siégeant dans
ce jury.*

*Votre modestie, votre sympathie et votre amabilité sont
dignes de considération*

*Veillez croire, chère Maître, à l'assurance de notre respect et de notre
reconnaissance.*

A

Notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur Mouna NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de juger ce
travail.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect
et de ma gratitude.*



*LISTE DES
ABREVIATIONS*



ABD	: Anémie de Blackfan-Diamond
ADA-e	: Adénosine désaminase érythrocytaire
AZA	: Azathioprine
BFU-E	: Burst forming unit-erythroid
CFU-E	: Colony forming unit-erythroid
CFU-GEMM	: Colony-forming unit – granulocyte, erythroid, macrophage, megakaryocyte
CMH-I	: Complexe majeur d'histocompatibilité de classe I
EBP	: Erythroblastopénie
EPO	: Érythropoïétine
ETPE	: Erythroblastopénie transitoire de la petite enfance
GB	: Globules blancs
Hb	: Hémoglobine
HbF	: Hémoglobine fœtale
HLA	: human leukocyte antigen
IL	: Interleukine
LES	: Lupus érythémateux systémique
LGL	: Grands lymphocytes granuleux
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
MDM2	: Murine double minute 2

NK : Natural killer

SCF : Stem cell factor

SMD : Syndrome myélodysplasique

VGM : Volume globulaire moyen



*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution ontogénique des diverses chaînes de globines	5
Figure 2 : La lignée érythroblastique	7
Figure 3 : Représentation schématique de l'îlot érythroblastique	8
Figure 4 : Aspect caractéristique de l'île érythroblastique humaine	9
Figure 5 : Les étiologies d'une anémie	15
Figure 6 : Moelle hypocellulaire avec aplasie érythroïde et mégacaryocytes adéquats au diagnostic de l'érythroblastopénie	16
Figure 7 : Comparaison de l'ADA dans les globules rouges	21
Figure 8 : Identification du point de rupture de la translocation du chromosome 19 chez un patient atteint de t(X;19)	23
Figure 9 : coloration p53 des biopsies de moelle osseuse	25
Figure 10 : Modèle de l'impact de la mutation des protéines ribosomiques dans l'anémie de Blackfan-Diamond	27
Figure 11 : Un patient atteint d'anémie de Blackfan-Diamond	31
Figure 12 : Frottis périphérique d'un patient atteint de leucémie lymphoïde chronique, petite variété lymphocytaire.....	44
Figure 13 : Observation de différentes figures montrant la leucémie à grands lymphocytes granulaires	47
Figure 14 : Structure du Parvovirus B19	51
Figure 15 : Gigantoproérythroblastes typiques de l'érythroblastopénie associée au parvovirus B19.....	53
Figure 16 : Frottis de moelle osseuse montrant deux proérythroblastes géants.....	54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des érythroblastopénies	18
Tableau 2 : Mutations des gènes des protéines ribosomiques dans l'anémie de Blackfan-Diamond	29
Tableau 3 : Malformations congénitales rapportées chez 229 patients ABD	33
Tableau 4 : Critères diagnostiques de l'anémie de Blackfan-Diamond	35
Tableau 5 : critères de différenciation entre l'anémie de Blackfan-Diamond et l'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance	37
Tableau 6 : Médicaments pouvant entraîner la survenue d'une érythroblastopénie	56
Tableau 7 : Critères diagnostiques proposés pour l'érythroblastopénie induite par l'époétine.	59



SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : RAPPELS SUR L'ERYTHROPOÏESE.....	3
I. Définition.....	4
II. Ontogénie	4
III. Les aspects morphologiques de l'érythropoïèse	5
1. Les progéniteurs érythroïdes	5
2. Les précurseurs érythroïdes	6
3. L'îlot érythroblastique.....	7
IV. Régulation de l'érythropoïèse	9
1. L'érythropoïétine.....	10
1.1. Site de production.....	10
1.2. Rôle de l'érythropoïétine.....	10
2. Stem Cell Factor	10
CHAPITRE II : L'ERYTHROBLASTOPENIE	11
I. Définition.....	12
II. La physiopathologie.....	12
III. Les signes cliniques	13
IV. Bilan biologique	14
1. L'hémogramme	14
2. Le myélogramme.....	16
3. La biopsie ostéo-médullaire.....	17
V. Les étiologies des érythroblastopénies	17
1. L'érythroblastopénie congénitale : L'anémie de Blackfan-Diamond.....	20
1.1. Historique.....	20
1.2. Épidémiologie.....	20
1.3. Physiopathologie	21
1.4. Aspects génétiques	28
1.5. Corrélation génotype-phénotype	30
1.6. Diagnostic	30
1.6.1. Aspects hématologiques.....	30

1.6.2. Aspects cliniques	31
1.6.3. Critères de diagnostic	35
1.6.4. Diagnostic différentiel.....	36
1.7. Complications hématologiques et oncologiques.....	39
2. Les érythroblastopénies acquises	40
2.1. L'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance	40
2.2. L'érythroblastopénie acquise associée à des maladies autoimmunes	42
2.2.1. Le lupus érythémateux systémique	42
2.2.2. La polyarthrite rhumatoïde	43
2.3. Érythroblastopénie associée aux pathologies hématologiques malignes.....	44
2.3.1. La leucémie lymphoïde chronique	44
2.3.2. La leucémie à grands lymphocytes granuleux T	46
2.4. Érythroblastopénie associée au thymome.....	50
2.5. Érythroblastopénie associée au parvovirus B19.....	51
2.6. Médicaments provoquant une érythroblastopénie :	55
2.7. D'autres étiologies des érythroblastopénies acquises	60
2.7.1. Une transplantation ABO incompatible.....	60
2.7.2. Grossesse.....	60
VI. Traitement	61
1. Anémie de Blackfan-Diamond.....	61
1.1. Corticothérapie	61
1.2. Transfusion des globules rouges	62
1.3. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques.....	63
1.4. Autres thérapies	63
2. L'érythroblastopénie transitoire	63
3. Formes dysimmunitaires.....	64
3.1. Cyclosporine A.....	64
3.2. Corticostéroïdes.....	64
3.3. Agents cytotoxiques	65
3.4. Globuline antithymocyte.....	65

3.5. Rituximab.....	65
3.6. Thymectomie	66
3.7. Autres thérapies	66
4. Parvovirus B19	67
5. Érythroblastopénie causée par l'érythropoïétine recombinante	67
6. Érythroblastopénie associée à une transplantation ABO incompatibles.....	67
7. L'érythroblastopénie liée à la grossesse	68
CONCLUSION.....	69
RESUMES.....	69
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	69



INTRODUCTION



L'érythroblastopénie ou l'aplasie pure de la lignée rouge, a été décrite pour la première fois en 1922 par Paul Kaznelson. C'est une pathologie rare, qui peut survenir à tout âge, avec un ratio homme-femme égal à 1.[10]

Elle est définie par une anémie normochromique normocytaire avec une réticulocytopenie sévère et une réduction ou une absence marquée de précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse. Cette aplasie est limitée à la lignée des globules rouges, contrastant avec une richesse et maturation normale des lignées myéloïdes et mégacaryocytaires,[11] dont, les anomalies dans d'autres lignées cellulaires reflètent généralement un autre trouble concomitant.[12]

Le diagnostic d'érythroblastopénie est paraclinique, évoqué sur l'hémogramme devant une anémie normocytaire, normochrome, arégénérative (réticulocytes < 10 G/l), contrastant avec des chiffres normaux de leucocytes et de plaquettes. L'exclusion rapide des causes carencielles, métaboliques ou inflammatoires doit conduire à la réalisation d'un myélogramme qui permet de confirmer le diagnostic en objectivant une diminution ou une absence des précurseurs érythroïdes.

Les étiologies des érythroblastopénies sont nombreuses. Elles sont primitives ou secondaires, en particulier infectieuses, tumorales, iatrogènes ou associées à une maladie systémique.

Le traitement repose sur les immunoglobulines intraveineuses dans les formes associées à une infection par le parvovirus B19 et sur la corticothérapie éventuellement associée aux immunosuppresseurs dans les autres formes.



*CHAPITRE I :
RAPPELS SUR
L'ERYTHROPOÏESE*



I. Définition

L'érythropoïèse est l'ensemble des processus de production des globules rouges dans la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH), et il est finement régulé par l'effet combiné du microenvironnement médullaire au sein de structures appelées des îlots érythroblastiques et par des facteurs de croissance. [13]

II. Ontogénie

Au cours du développement humain, des zones anatomiques distinctes pour la production de cellules érythroïdes sont recrutées séquentiellement. De plus, des changements parallèles se produisent dans les propriétés morphologiques et fonctionnelles des cellules érythroïdes elles-mêmes. Pendant la phase d'érythropoïèse embryonnaire dans les îlots sanguins du sac vitellin, les agrégats de cellules érythroïdes immatures subissent une maturation synchrone en une seule cohorte.

Avant que leur maturation ne soit terminée, ils commencent à circuler, et à la 5ème semaine gestationnelle, ils se trouvent dans les espaces vasculaires du foie rudimentaire. À peu près au même moment, des foyers de cellules érythroïdes immatures émergent dans le foie fœtal au début de la phase fœtale (ou hépatique) de l'érythropoïèse. À partir de la 7ème semaine, le foie est progressivement rempli de précurseurs érythroïdes et devient le site dominant de la production de cellules érythroïdes jusqu'à environ la 30ème semaine gestationnelle. Bien qu'une certaine production de globules rouges se trouve dans le thymus, la rate, ou occasionnellement dans les ganglions lymphatiques, ces autres sites ne sont jamais dominants. Cependant, le placenta a récemment été reconnu comme un site érythropoïétique local important.

À partir du 6ème mois, les cavités des os longs deviennent compétentes pour soutenir le développement des globules rouges. Peu de temps après la naissance, toutes les cavités osseuses participent activement à la production érythroïde et la phase hépatique (fœtale) de l'érythropoïèse prend fin, car la phase finale de l'érythropoïèse se déroule exclusivement dans la moelle osseuse.[14]

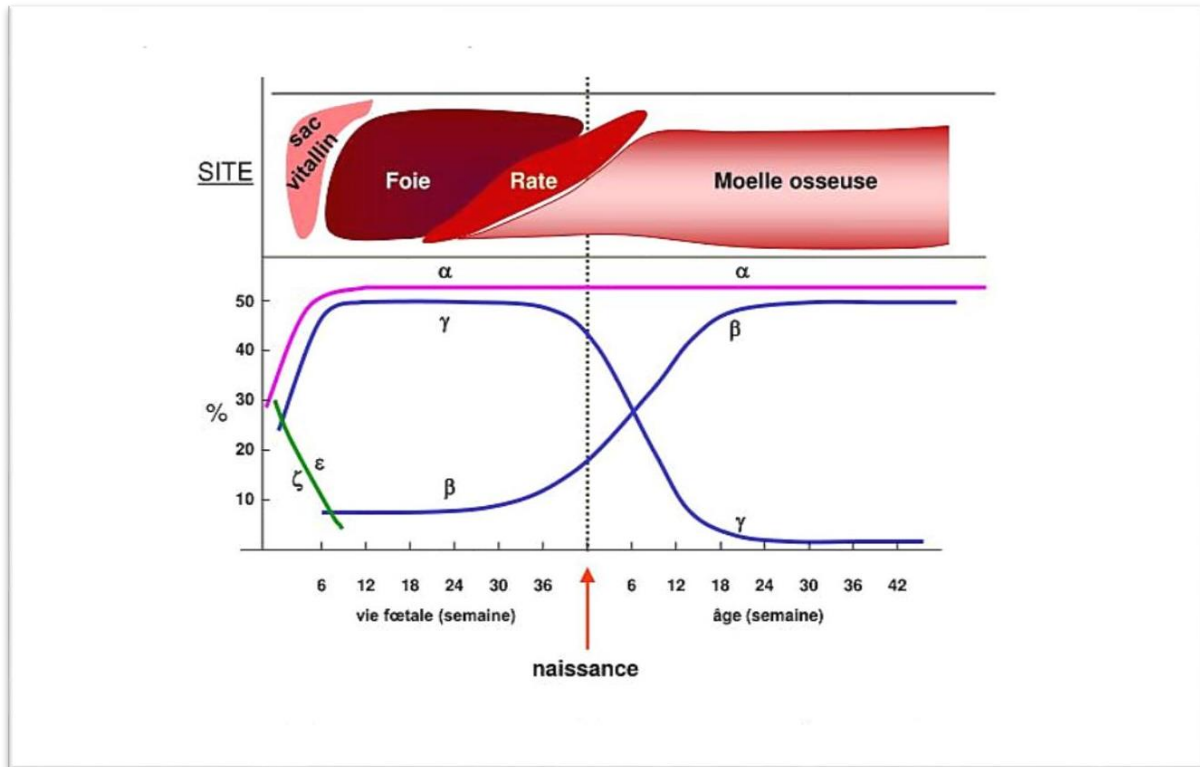


Figure 1 : Évolution ontogénique des diverses chaînes de globines

III. Les aspects morphologiques de l'érythropoïèse

Au sein de l'îlot érythroblastique, au niveau de la moelle osseuse, que se déroulent la différenciation et la maturation des érythroblastes.

1. Les progéniteurs érythroïdes

Les cellules progénitrices érythroïdes sont rares et difficiles à isoler avec une pureté et un nombre suffisants pour l'étude. Pour ces raisons, l'existence et les caractéristiques de ces cellules ont été déduites de leur capacité à donner des colonies in vitro dans des cultures érythroïdes clonales.

- **CFU-GEMM** : ou progéniteur myéloïde commun, et le plus primitif; il a des propriétés physiques et fonctionnelles communes aux cellules souches pluripotentes et aux

cellules progénitrices engagées dans des lignées non érythroïdes. Cette cellule est capable de former des colonies de grande taille comprenant des érythroblastes, des macrophages, des granulocytes, des mastocytes et des mégacaryocytes.[15]

- **BFU-E** : Les BFU-E représentent les premiers progéniteurs engagés exclusivement dans la différenciation érythroïde. Cependant, une fois stimulés pour proliférer en présence de cytokines appropriées, les BFU-E démontrent une capacité de prolifération significative in vitro, donnant naissance à des colonies de 30 000 à 40 000 cellules, qui deviennent complètement hémoglobinisées après 2 à 4 semaines, avec une incidence maximale de 14 à 16 jours.[14]

- **CFU-E** : les CFU-E sont plus différenciées que les BFU-E, la plupart (60–80%) de ces progéniteurs sont déjà en cycle et prolifèrent donc immédiatement après le début de la culture, formant des colonies érythroïdes en 7 jours, elles nécessitent moins de divisions pour générer des colonies de cellules hémoglobinisées et les colonies sont petites (8 à 64 cellules par colonie).[16]

En culture liquide ou sur frottis, les progéniteurs myéloïdes et érythroïdes sont morphologiquement identiques.

2. Les précurseurs érythroïdes

Le compartiment des cellules précurseurs érythroïdes, comprend des cellules qui, contrairement aux cellules progénitrices érythroïdes (BFU-E et CFU-E), sont définis par des critères morphologiques. La première cellule érythroïde reconnaissable est le proérythroblaste, qui après quatre à cinq divisions mitotiques et des changements morphologiques en série donne lieu à cellules érythroïdes matures. Sa descendance comprend des érythroblastes basophiles, qui sont les premières cellules filles, suivies des cellules polychromatophiles, les érythroblastes orthochromatiques, puis les érythroblastes acidophiles. Leurs caractéristiques morphologiques reflètent l'accumulation de protéines spécifiques aux érythroïdes (c'est-à-dire l'hémoglobine) et le déclin de l'activité nucléaire.[14]

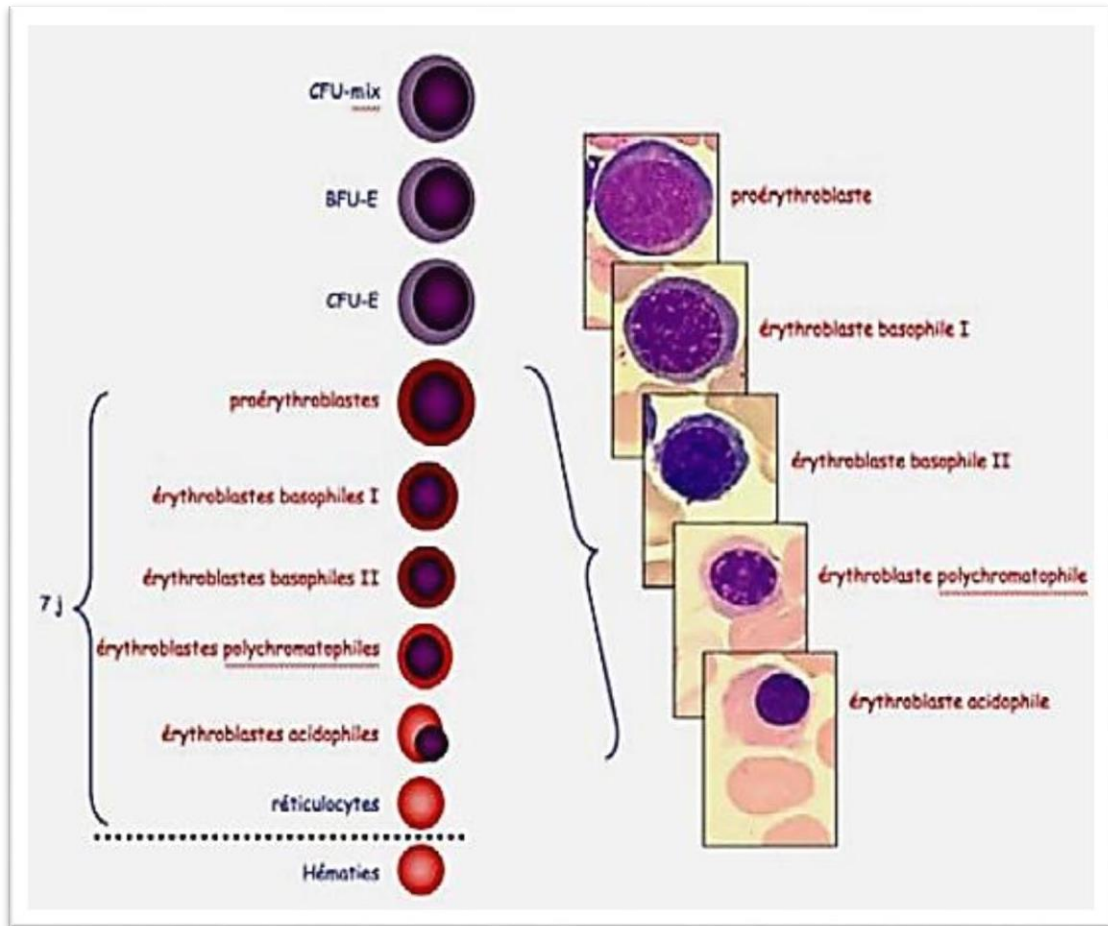


Figure 2 : La lignée érythroblastique

3. L'îlot érythroblastique

Le terme île érythroblastique est apparu pour la première fois dans la littérature en 1958, lorsque l'hématologue français Marcel Bessis l'a proposé comme unité fonctionnelle de la moelle osseuse. En 1978, Mohandas et Prenant ont produit une reconstruction tridimensionnelle de la moelle osseuse de rat qui confirme l'hypothèse originale de Bessis. Ces îlots érythroblastiques sont spécifiques à l'érythropoïèse fœtale et adulte, et ne sont pas observés dans le sac vitellin. Jusqu'à 30 à 48 cellules érythroïdes en développement, allant du CFU-E au stade réticulocytaire, sont associées à des macrophages, également appelés macrophages centraux.[17]

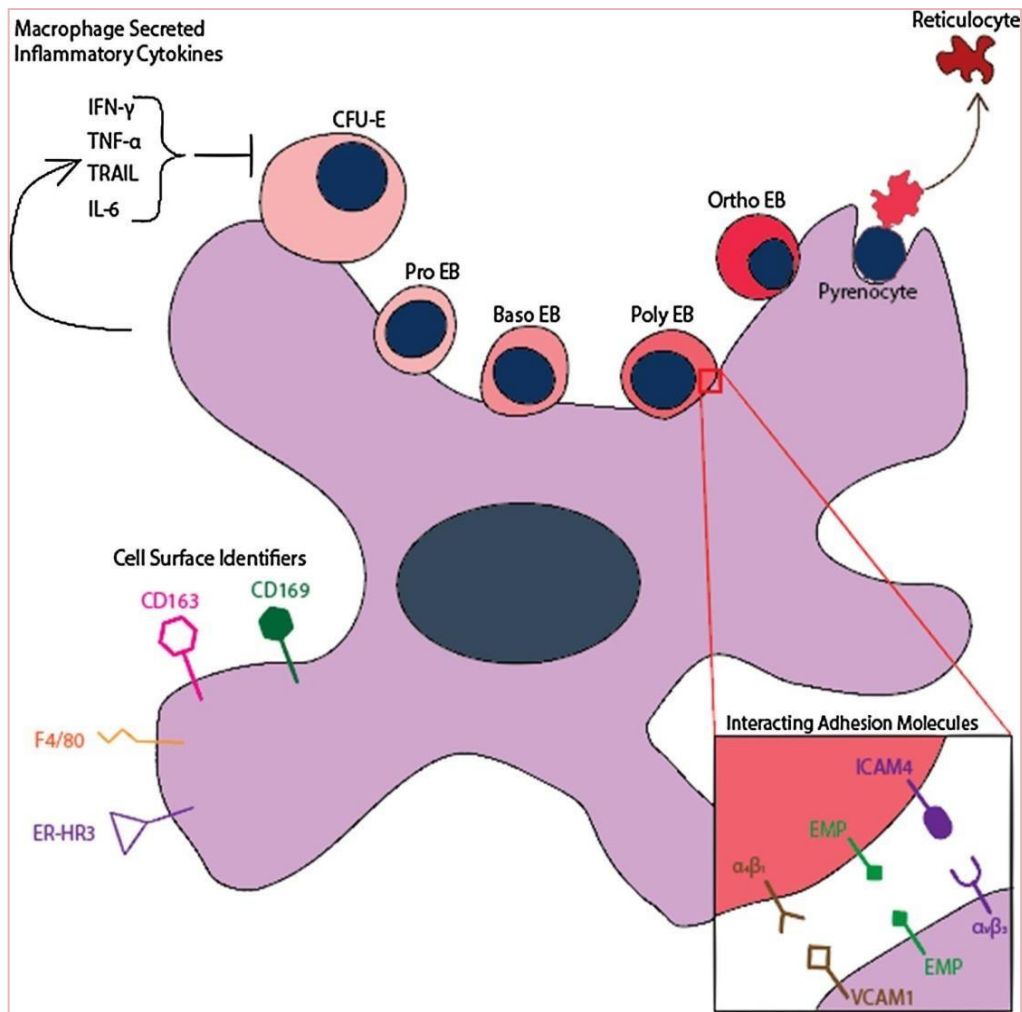


Figure 3 : Représentation schématique de l'îlot érythroblastique

La niche responsable de la production cellulaire massive des érythrocytes est donc l'île érythroblastique. Les proérythroblastes s'attachent aux macrophages centraux des îles érythroblastiques sous la forme de grandes cellules nucléées avec des mitochondries actives, des réticules endoplasmiques et des appareils de Golgi, puis se détachent de l'île érythroblastique en tant que réticulocytes anucléaires abritant de grandes quantités d'hémoglobine et un petit nombre de mitochondries tout en étant décorés avec seulement une fraction des molécules d'adhésion par rapport à leur population progénitrice.[18]

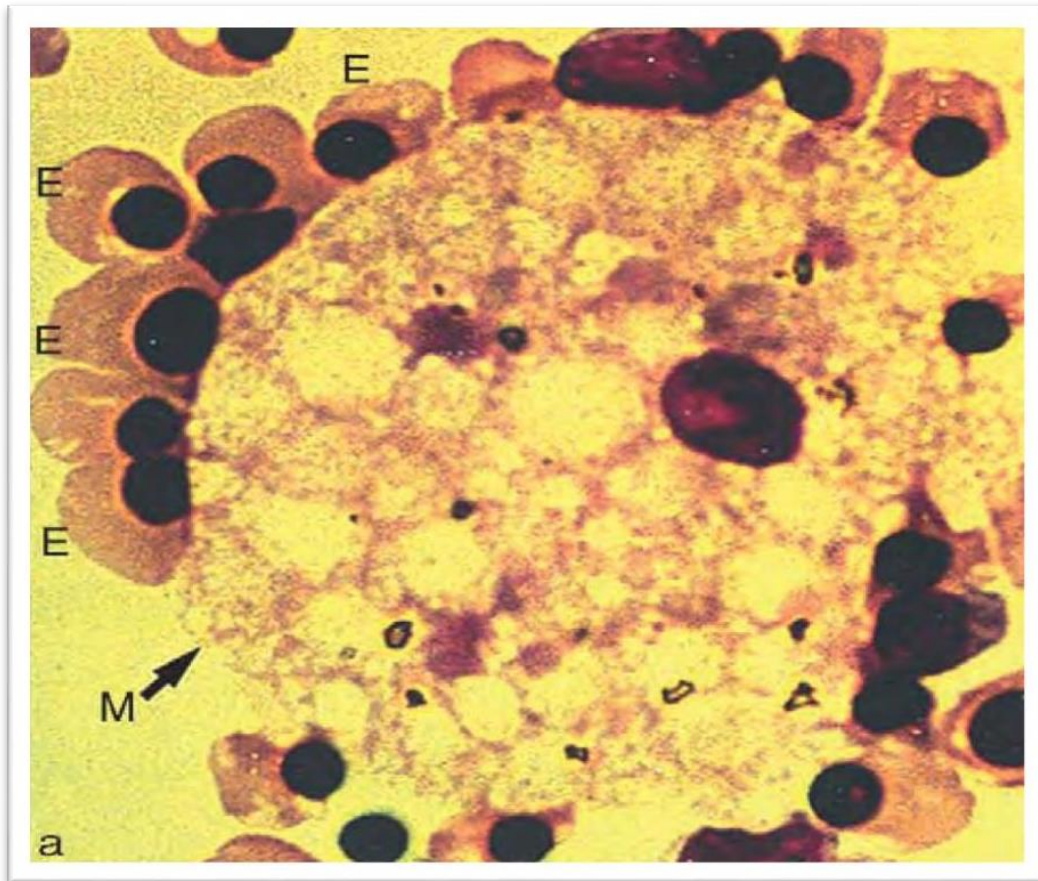


Figure 4 : Aspect caractéristique de l'île érythroblastique humaine

IV. Régulation de l'érythropoïèse

La régulation de l'érythropoïèse nécessite l'action combinée de diverses cytokines telles que la thrombopoïétine (TPO), l'interleukine (IL-3, IL-6 et IL-8) et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF). Certaines hormones participent également à la régulation de l'érythropoïèse tels que le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1), les hormones corticosurrénales (androgènes et glucocorticoïdes), les hormones thyroïdiennes ou rénales (système rénine / angiotensine). Néanmoins, aucun de ces facteurs n'est critique pour le développement érythroïde *in vivo* contrairement au facteur des cellules souches (SCF) et à l'érythropoïétine (Epo).

1. L'érythropoïétine

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule l'érythropoïèse, son poids moléculaire est d'environ 34 000 daltons et le gène codant de cette hormone est situé sur le chromosome 7 en position 7q22. [19]

1.1. Site de production

La production d'érythropoïétine a lieu au niveau du cortex rénal, spécifiquement au niveau des cellules péri-tubulaires, ceci à un taux de 90%, une petite partie de 10% est produite par le foie. Cette production dépend du degré d'oxygénation des tissus.[20]

1.2. Rôle de l'érythropoïétine

La régulation de l'érythropoïèse implique l'Epo via une voie endocrinienne. En présence de niveaux élevés d'Epo dans la moelle osseuse, des précurseurs érythroïdes sensibles à l'Epo se développent, prolifèrent et se différencient. En conséquence, une concentration élevée d'O₂ circule dans le sang. Dans le rein, si cette concentration est suffisante, la sécrétion d'Epo est réduite et les précurseurs érythroïdes non sensibles à l'Epo meurent par apoptose. Ce système de régulation, qui se traduit par une parfaite corrélation entre les niveaux d'Epo et les niveaux de globules rouges, est complexe. La fixation de l'Epo sur son récepteur provoque notamment un changement de conformation en déclenchant une cascade de phosphorylations des facteurs de signalisation et transcription (STAT5, AKT ...) et entrée de calcium, deux voies impliqués dans la prolifération, la différenciation et la survie érythroblastes.[21]

2. Stem Cell Factor

Le SCF est une cytokine qui agit principalement au stade précoce de l'érythropoïèse car elle favorise la survie et la prolifération des progéniteurs pluripotents et du BFU-E. À partir du stade CFU-E, le SCF agit en synergie avec l'Epo afin de prévenir l'apoptose et permettre la prolifération. Les concentrations de SCF en circulation, contrairement à Epo, ne sont pas inversement liées à l'HT et ne semblent pas varier en hypoxie. A partir du stade CFU-E, la survie et la prolifération des Les progéniteurs et précurseurs érythroïdes sont principalement sous le contrôle d'Epo qui agit en se liant à son récepteur, fortement exprimé aux stades CFU-E et proérythroblastes, avant de diminuer lors de la différenciation terminale.[22]



CHAPITRE II : L'ERYTHROBLASTOPENIE



I. Définition

L'érythroblastopénie est une maladie rare, caractérisée par la présence d'une anémie normochromique sévère, le plus souvent normocytaire et d'une réticulocytopenie associée à une réduction marquée de précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse et production normale de globules blancs et de lignées mégacaryocytaires. Par conséquent, il est présumé que le défaut se situe dans les précurseurs érythroïdes et non dans les cellules souches comme on le voit dans l'anémie aplasique.[23]

II. La physiopathologie

L'érythroblastopénie résulte de la discontinuation de la maturation des précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse, à un stade plus ou moins avancé selon l'étiologie. Les mécanismes physiopathologiques entraînant la perturbation de la chaîne de production des érythrocytes sont nombreux. Ils sont parfois spécifiques à une étiologie donnée, mais peuvent aussi être communs à plusieurs étiologies. Cette pluralité des mécanismes pathogènes de l'érythroblastopénie illustre, au-delà de nos difficultés à comprendre toutes ses subtilités, le large choix de traitements offerts. Parmi les mécanismes pathogéniques des érythroblastopénies, on distingue :

❖ Mécanisme immunitaire non spécifique :

Des mécanismes impliquant une immunité non spécifique en particulier les grands lymphocytes à grains (LGL) de type T (LGL-T) ou de type natural killer (LGL-NK) ont été déterminés. La cytotoxicité des LGL-T et des LGL-NK ne s'exerce pas de la même façon. Seuls les LGL-NK ayant à leur surface des récepteurs KIR (killer cell inhibitory receptor) qui sont aptes d'interagir avec les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH-I) et d'inhiber la cytotoxicité naturelle des cellules LGL-NK. Les précurseurs érythroïdes, qui expriment assez moins de molécules du CMH-I à leur surface, sont des cibles privilégiées des LGL-NK, qui épargnent les autres lignées myéloïdes normalement pourvues en molécules du CMH-I.

❖ Mécanismes immunitaires spécifiques :

Des mécanismes mettant en jeu l'immunité spécifique ont été décrits impliquant des lymphocytes T ou des auto-anticorps. Ces auto-anticorps peuvent avoir pour cible les précurseurs érythroïdes, en particulier l'érythroblaste ou plus rarement les BFU-E ou les CFU-E, spécifiquement dans les érythroblastopénies médicamenteuses ou associées à la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou aux allogreffes de moelles osseuse ABO incompatibles. Les cibles antigéniques de ces auto-anticorps pourraient être s'associées avec certains antigènes bactériens, viraux, ou tumoraux, par un mécanisme de mimétisme moléculaire, comme dans certains cas d'érythroblastopénie d'origine médicamenteuse ou associées aux thymomes. Des anticorps anti-EPO qui neutralisent l'activité biologique de l'EPO recombinante et endogène ont été identifiés au cours des érythroblastopénies survenant chez des patients ayant un lupus érythémateux systémique (LES) ou traités par EPO recombinante. Des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) peuvent détruire spécifiquement les précurseurs érythroïdes. Ce mécanisme semble jouer un rôle important au cours de la LLC, des thymomes, du LES, ou chez les patients receveurs d'une allogreffe de moelle osseuse ABO-incompatible n'ayant pas d'isoagglutinine circulante décelable.[24]

III. Les signes cliniques

Les manifestations cliniques de l'érythroblastopénie sont celles de l'anémie, et qui varient en fonction du degré et de la rapidité de l'installation de l'anémie au terrain.

Les symptômes habituels du syndrome anémique sont : pâleur de la peau et des muqueuses, dyspnée d'effort, asthénie, tachycardie, fatigue, voir d'autres signes du syndrome anémique.

Dans le cas d'une érythroblastopénie acquise primaire, il n'y a pas de présentation clinique spécifique, les signes et symptômes ne sont que ceux associés à l'anémie, à noter que la baisse progressive de la concentration d'hémoglobine permet un certain degré d'adaptation et les symptômes peuvent être inférieurs à ceux attendus pour le degré d'anémie.

Les patients atteints de l'érythroblastopénie acquise secondaire peuvent bien sûr manifester la symptomatologie du syndrome associé.[12]

IV. Bilan biologique

1. L'hémogramme

Dans le cas d'une érythroblastopénie, l'hémogramme présente une anémie normocytaire, normochromique et arégénérative, dont le taux absolu de réticulocytes est inférieur à 10000/ μ L (pourcentage de réticulocytes, <1%).

En général, la numération globulaire blanche et la numération plaquettaire sont normales, sauf dans le cadre d'une inflammation concomitante, il peut y avoir une légère réduction du nombre total de globules blancs ou une légère anomalie due à une diminution ou élévation légère du nombre de plaquettes , comme il peut y avoir une légère lymphocytose relative.[25]

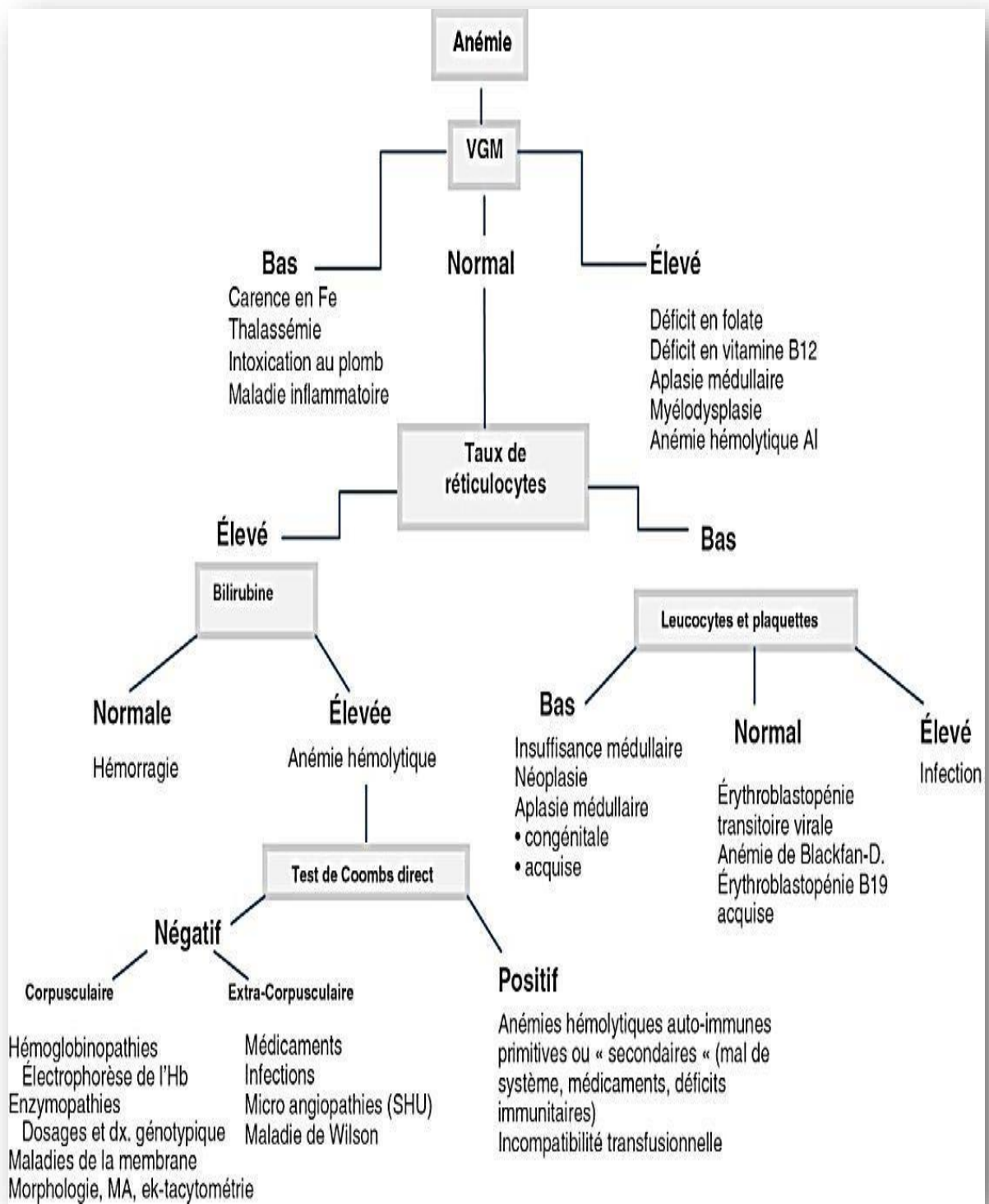


Figure 5 : Les étiologies d'une anémie [4]

2. Le myélogramme

Pour confirmer le diagnostic d'une érythroblastopénie, il faut réaliser un examen de la moelle osseuse qui montre l'absence ou la quasi-absence d'érythroblastes d'une moelle osseuse normale (<1% d'érythroblastes sur le nombre différentiel de moelle).

Dans certains cas, certains érythrocytes basophiles et / ou érythroblastes ont été observés, ne dépassant pas 5% du nombre différentiel. Les grands proérythroblastes avec cytoplasme vacuolé et pseudopodes «pronormoblastes géants» suggèrent une infection à parvovirus B19.

En raison de la rareté des précurseurs érythroïdes, les sidéroblastes en anneau sont difficiles à voir, s'ils sont présents, les sidéroblastes en anneau favorisent un syndrome Myélodysplasique.[26]

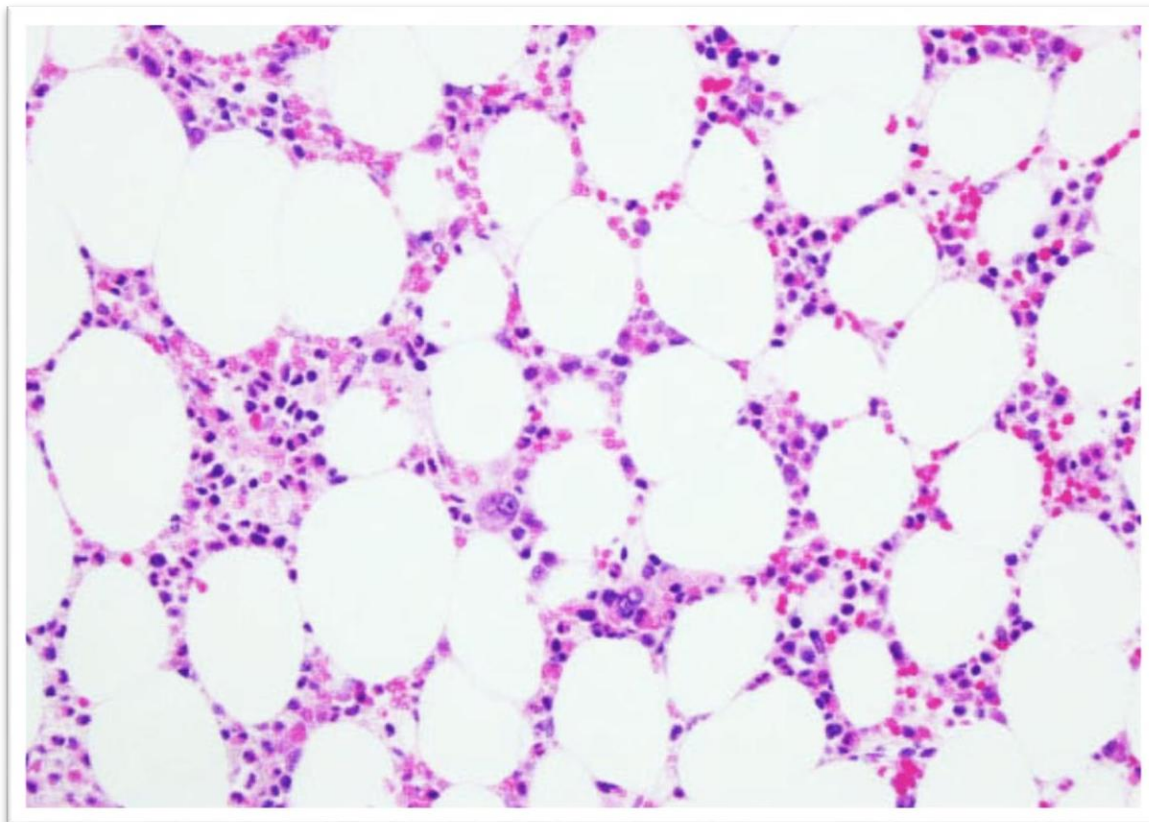


Figure 6 : Moelle hypocellulaire avec aplasie érythroïde et mégacaryocytes adéquats au diagnostic de l'érythroblastopénie [2]

2.1. Remarque

Avant de demander un myélogramme devant une anémie normocytaire arégénérative , il faut éliminer certaines causes évidentes comme :

- ✓ Une insuffisance rénale chronique (la créatinine dépasse 150 $\mu\text{mol/L}$)
- ✓ Une insuffisance hypophysaire
- ✓ Un rhumatisme inflammatoire chronique
- ✓ Une Hémodilution: dans le cadre de la grossesse à partir du 3e trimestre, mais aussi en cas d'insuffisance cardiaque, d'hypersplénisme, d'hypergammaglobulinémie (surtout les IgM).[27]

3. La biopsie ostéo-médullaire

La BOM est principalement indiquée lors d'un prélèvement pauvre qui peut traduire une dilution sanguine, myélofibrose ou une réelle aplasie comme l'aplasie pure de la lignée rouge (l'érythroblastopénie) .

La BOM permet d'approuver la richesse exacte de la moelle et poser le diagnostic : aplasie, myélofibrose ou envahissement.

Dans le cas d'une érythroblastopénie la biopsie ostéo-médullaire montre une richesse et maturation normale de la lignée myéloïde et mégacaryocytaires avec la quasi absence de la lignée érythroïde. [27]

V. Les étiologies des érythroblastopénies

La maladie d'érythroblastopénie à un déterminisme très hétérogène à la fois cliniquement et pathologiquement, dont, les causes se répartissent en anomalie constitutionnelle ou acquise.

Tableau 1 : Classification des érythroblastopénies [28]

Les érythroblastopénies congénitales
❖ Maladie de Blackfan-Diamond
Les érythroblastopénies acquises
<u>Primaires :</u>
❖ Aplasie pure des globules rouges auto-immunes primaires (incluant érythroblastopénie transitoire de l'enfant)
❖ Érythroblastopénie associée à un syndrome myélodysplasique primaire
<u>Secondaires associées à :</u>
❖ Collagénoses / Affections vasculaires auto-immunes :
• <i>Le lupus érythémateux disséminé</i>
• <i>polyarthrite rhumatoïde</i>
❖ Autres mécanismes immunologiques :
• <i>Greffe de cellules souches ABO incompatible</i>
• <i>pyoderma gangrenosum</i>
❖ Troubles lymphoprolifératifs :
• <i>la leucémie lymphocytaire chronique</i>
• <i>la leucémie à grands lymphocytes granuleux T</i>
• <i>lymphome hodgkinien</i>
• <i>lymphome non hodgkinien</i>
• <i>lymphadénopathie angio-immunoblastique</i>
• <i>myélome multiple</i>
• <i>macroglobulinémie de waldenstrom</i>
• <i>maladie de castleman</i>

- ❖ **Autres tumeurs malignes :**
 - *leucémie myéloïde chronique*
 - *leucémie myélomonocytaire chronique*
 - *myélofibrose avec métaplasie myéloïde*
 - *thrombocytémie essentielle*
 - *leucémie lymphoïde aigue*
- ❖ **Tumeurs solides :**
 - *Thymome*
 - *Cancer de l'estomac*
 - *Cancer du sein*
 - *Cancer biliaire*
 - *Cancer du poumon*
 - *Cancer de la thyroïde*
 - *Carcinome à cellules rénales*
 - *Carcinome de site primaire inconnu*
- ❖ **Infections virales :**
 - *Parvovirus B19*
 - *Virus de l'immunodéficiência humaine*
 - *Virus de la leucémie à lymphocytes T*
 - *Mononucléose infectieuse*
 - *Hépatite virale (hépatite A, B, C et E)*
 - *Cytomégalovirus*
- ❖ **Infections bactériennes :**
 - *Streptocoque du groupe C*
 - *Tuberculose*
 - *Septicémie bactérienne*
- ❖ **Médicaments et toxines :**
 - *Diphénylhydantoïne , isoniazide , azathioprine ,*
- ❖ **Autres troubles :**
 - *Grossesse*
 - *Ac anti-EPO post-traitement par EPO*
 - *Carence en riboflavine*

1. L'érythroblastopénie congénitale : L'anémie de Blackfan-Diamond

1.1. Historique

L'anémie de Blackfan-Diamond a été initialement décrite en 1936 par Hugh W. Josephs dans une revue de l'anémie infantile [29] et ensuite a été classée comme une anémie hypoplasique par Louis Klein Diamond et Kenneth Blackfan en 1938.[30]

Des années plus tard, Diamond, Allen et Magill ont publié une étude de 25 ans sur ce qu'ils ont appelé «l'anémie hypoplasique congénitale ». [31] Dans cette étude ,les auteurs ont étudiés l'histoire, l'examen physique, les données de laboratoire et l'évolution naturelle d'une trentaine de patients porteurs du diagnostic défini par une anémie normochromique normocytaire se développant dans la petite enfance , associée à une carence en précurseurs de globules rouges dans la moelle osseuse, et absence de leucopénie ou de thrombocytopénie cliniquement significative. Les auteurs ont également discuté de diverses thérapies qui ont été tentées chez ces patients, même s'il n'y avait pas de déficience détectable, ils ont essayé comme traitement pour stimuler l'érythropoïèse : sulfate ferreux, acide folique, vitamine B12, le complexe de vitamines B, testostérone, . Mais ces thérapies ont toujours échoué.

Le succès avec les corticostéroïdes a été noté pour la première fois en 1951 par Gasser,[32] et un certain nombre des trente patients dans l'étude de Diamond ont répondu à la corticothérapie. Plus d'un demi-siècle après le rapport initial de leur efficacité, les corticostéroïdes restent le pilier du traitement des patients atteints de l'ABD.

1.2. Épidémiologie

Comme le montrent de nombreuses études, l'incidence de l'ABD a été estimée de 1 à 4 cas pour 500 000 naissances vivantes en un an et elle semble constante dans le temps. La tendance du trouble à travers l'ethnicité des personnes et dans les deux sexes, est presque comparable.[33]

1.3. Physiopathologie

L'anémie de Blackfan-Diamond est une forme chronique d'anémie macrocytaire normochrome avec des réticulocytes bas, des plaquettes normales, des globules blancs normaux dans la moelle osseuse. Le bilan de laboratoire est significatif pour un VGM élevé et une hyperactivité de l'adénosine désaminase dans les globules rouges. L'hémoglobine F constamment élevée est également fréquemment observée chez les patients de l'ABD.[34]

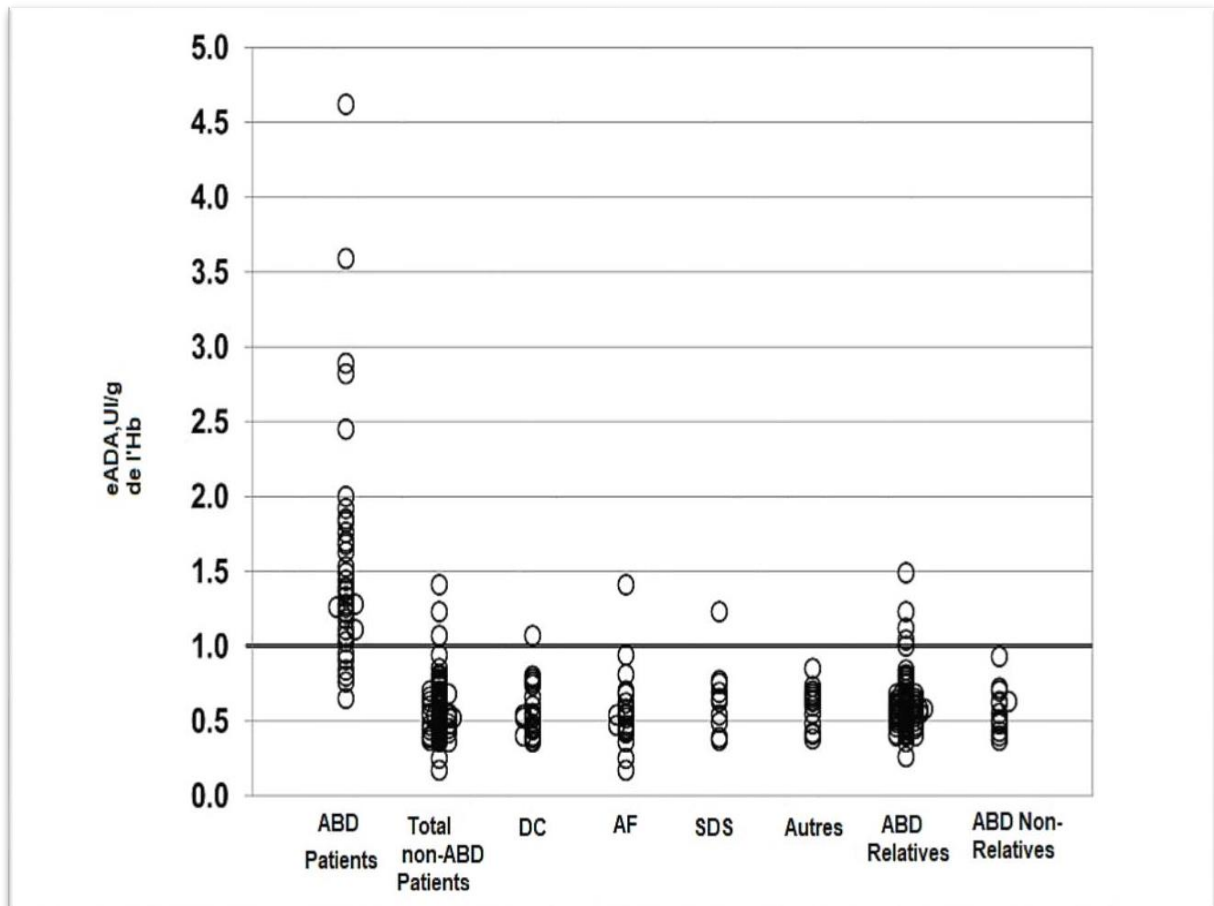


Figure 7 : Comparaison de l'ADA dans les globules rouges [3]

Après une succession d'études, il a été maintenant démontré que l'ABD était associé à des mutations ribosomales et non ribosomales dans des gènes situés sur plus de 11 chromosomes responsables du codage des protéines ribosomales.[35] [36]

➤ **Physiopathologie moléculaire de l'anémie de Blackfan-Diamond :**

• **Altération de la biogenèse des ribosomes :**

Récemment, l'ABD est un syndrome héréditaire bien connu de défaillance de la moelle osseuse, souvent causé par des altérations des gènes de la protéine ribosomique. Sinon, il résulte rarement de la mutation du gène du facteur de transcription hématopoïétique, GATA1. Après les descriptions préliminaires des mutations RPS19 hétérozygotes dans un sous-ensemble de cas de l'ABD, un progrès substantiel a été réalisé au cours des dernières décennies pour une meilleure explication des causes génétiques de cette anémie.[6] L'accent étant mis de plus en plus sur les gènes des protéines ribosomiques, la recherche de gènes liés à l'ABD, qui était initialement basée sur des techniques génétiques classiques, notamment le clonage d'anomalies cytogénétiques et l'analyse de liaison étendue, s'est déplacée vers le reséquençage ciblé des gènes des protéines ribosomiques connues.[37]

Les mutations dans les gènes des protéines ribosomiques ont été confirmées comme étant la cause directe d'une érythroïèse défectueuse et par conséquent d'une anémie, et sont retrouvées dans plus de la moitié des cas de l'ABD [38]. Le gène RPS19 était la petite protéine ribosomale mutée anciennement connue et est toujours le gène le plus fréquemment muté chez les patients ABD qui représente environ 25% du total des patients de cette anémie.[6] Plus de 50% des mutations RPS19 sont soit des délétions d'un allèle RPS19, soit des mutations d'insertion, de décalage de cadre, de site d'épissage ou non-sens, qui conduisent à une interruption intempestive de la synthèse de la protéine RPS19. Il en résulte une carence en protéine RPS19 que l'on appelle «haplo-insuffisance» dans les cellules humaines.[39] [40]

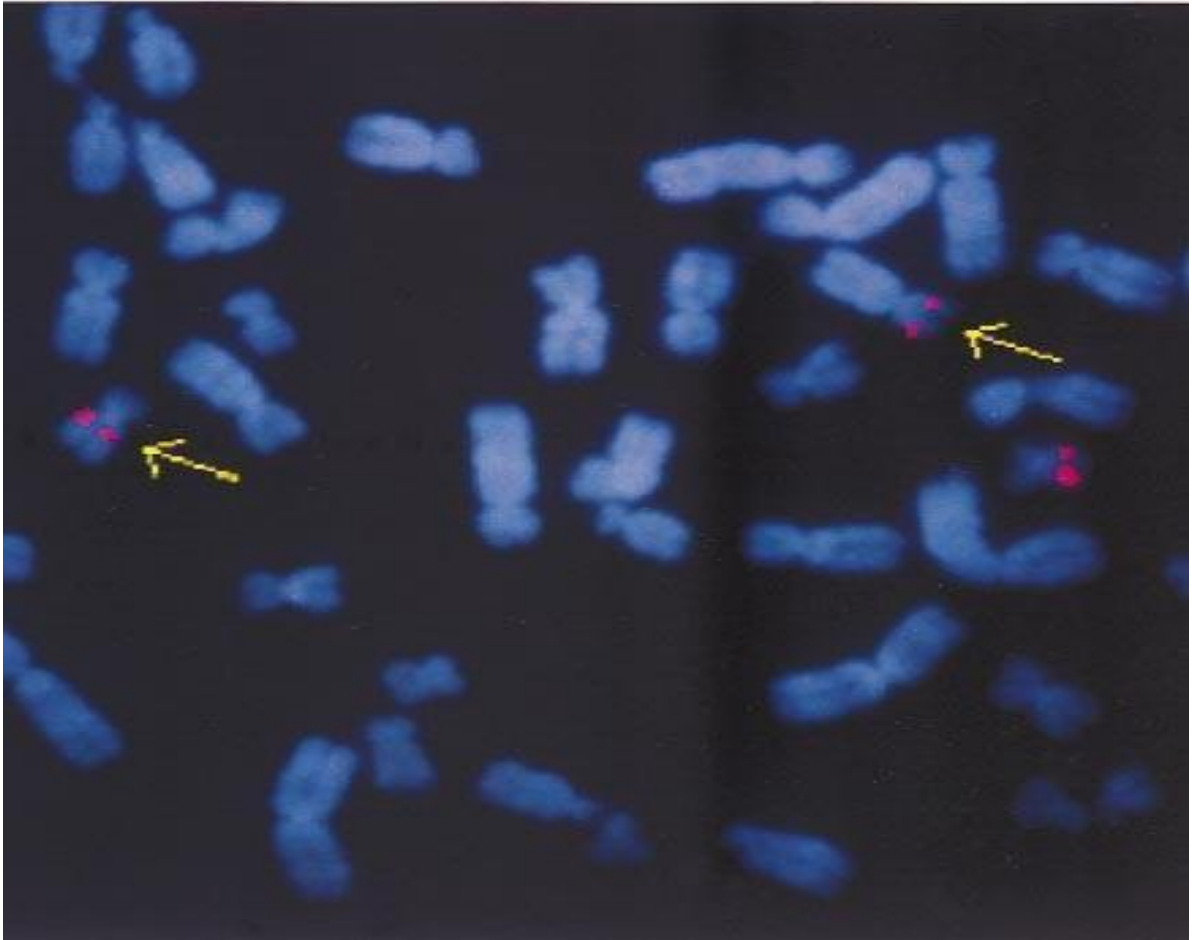


Figure 8 : Identification du point de rupture de la translocation du chromosome 19 chez le patient atteint de t(X;19) [6]

Les mutations hétérozygotes de l'ABD entraînent une perte de fonction dans une seule copie du gène de la protéine ribosomique. Ainsi, la physiopathologie de l'ABD est maintenant attribuée à un dysfonctionnement ribosomique et ces mutations des gènes ribosomiques ont été identifiées chez environ 50% des patients atteints de l'ABD.[41] Le grand nombre de protéines ribosomiques mutées dans l'anémie de Blackfan-Diamond ne parviennent pas à se regrouper dans une région spécifique du ribosome. L'haplo- insuffisance ou l'expression réduite d'une protéine ribosomique entraîne une diminution des niveaux de la sous-unité 40S ou 60S apparentée et un défaut dans le traitement des précurseurs de l'ARN ribosomique.[42] [43]

Bien que l'ABD soit considéré comme une ribosomopathie, il peut également être causé par des mutations génétiques de protéines non ribosomiques. GATA1 code un facteur de transcription qui est essentiel pour la différenciation érythroïde et il n'est donc pas surprenant d'affirmer que ce gène est impliqué dans la pathogenèse de l'ABD. La mutation dans le gène GATA1 est une transversion Guanine-Cytosine (G→C) à l'emplacement 48, 649 et 736 sur le chromosome X.[34]

Bien que le rôle spécifique des GATA1 dans la physiopathologie de l'ABD reste flou, des études suggèrent que le niveau de protéine GATA1 en longueur pourrait être un facteur important de la physiopathologie de l'anémie de Blackfan-Diamond. Les chercheurs ont utilisé des acides ribonucléiques courts contre plusieurs protéines ribosomiques dans des cellules CD34+ normales pour induire un déficit en protéines ribosomiques afin de confirmer le rôle de GATA1 chez les patients ABD.[44]

Par la suite, ils ont observé une réduction du niveau de protéine GATA1 et des défauts de maturation érythroïde. D'autre part, l'augmentation du niveau de la protéine GATA1 pourrait en partie remédier aux défauts de l'haplo-insuffisance en protéines ribosomiques associée à l'ABD.[45]

- **Les mécanismes de la défaillance érythroïde due à une carence en protéines ribosomiques :**

L'anémie de Blackfan-Diamond se présente généralement avec une aplasie des érythrocytes au cours de la première année de vie et les défauts quantitatifs et qualitatifs des progéniteurs érythroïdes contribuent à l'érythropoïèse anormale. La majorité des gènes responsables du développement de l'ABD sont des protéines ribosomiques, ce qui suggère que l'insuffisance de la fonction ribosomique peut être la cause sous-jacente de l'aplasie des globules rouges dans les cas de l'ABD. L'haploinsuffisance ribosomique entraîne une perturbation de la biosynthèse des ribosomes et une accumulation cytoplasmique consécutive de nombreuses protéines ribosomiques libres, ce qui se traduit par la stabilisation et l'activation de p53.[46] [47] [48]

Dans des conditions de stress ribosomique, plusieurs protéines ribosomiques libres de cytoplasme tels que RPL11, RPL5, RPL23, RPS7 et RPS27 se lient à la murine double minute (MDM2) et entravent son interaction avec p53, ce qui conduit à la stabilisation de p53.[49] Il a été démontré que cette voie se situe en amont de l'apoptose et de l'arrêt du cycle cellulaire, ce qui conduit finalement à l'anémie de Blackfan-Diamond.[5]

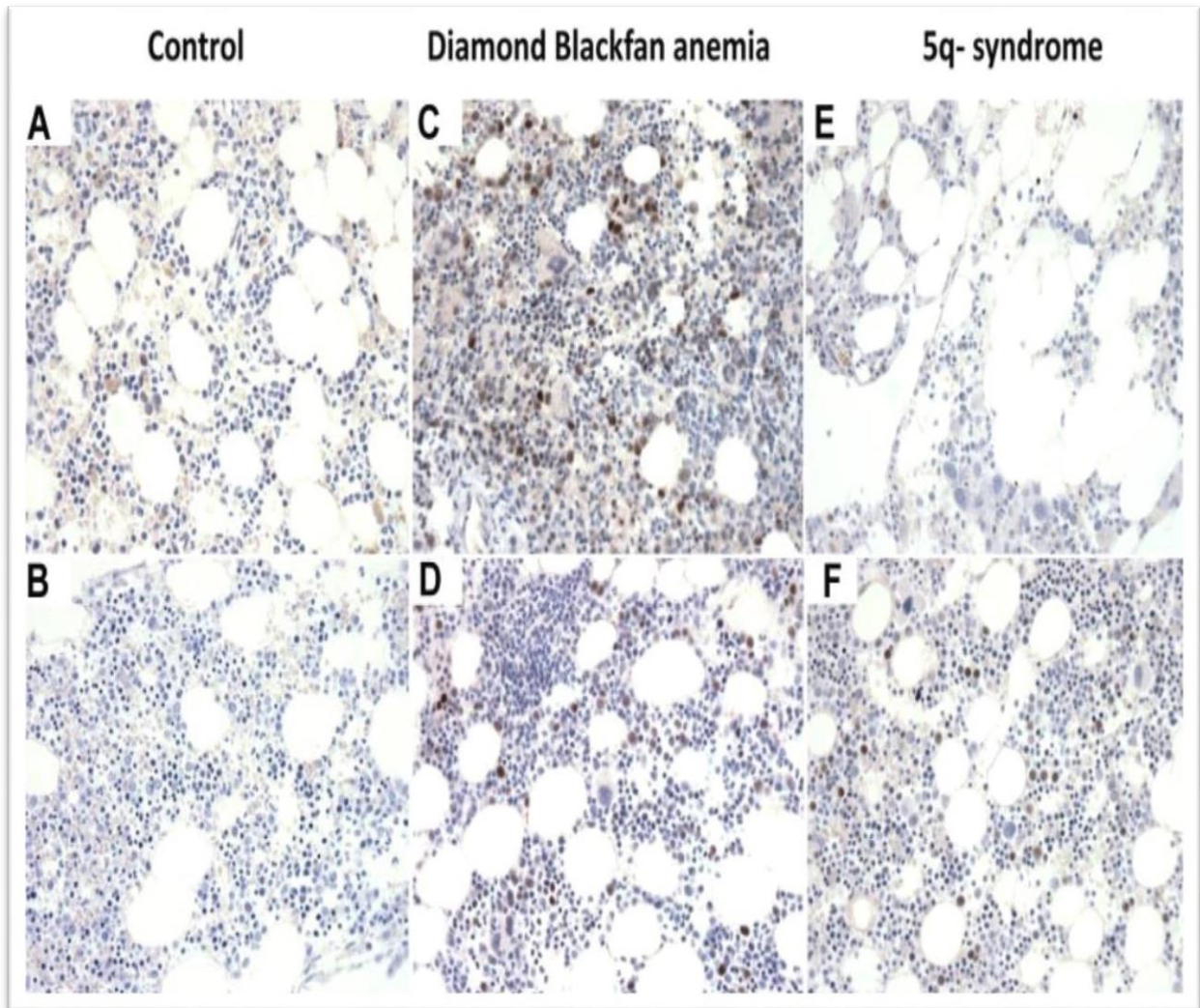


Figure 9 : coloration p53 des biopsies de moelle osseuse [5]

Même en supposant que le mécanisme par lequel les mutations dans les gènes des protéines ribosomiques ont causé des défauts explicites dans la maturation des cellules érythroïdes n'est pas bien compris, plusieurs lignes d'évidence indiquent que l'activation de p53 induite par un dysfonctionnement ribosomique pourrait être la cause fondamentale pour la pathogénèse de l'ABD. [50] La perturbation de la biosynthèse du 40S provoque la libération de RPL11 et d'autres protéines ribosomiques dans le nucléoplasme, ce qui entraîne la liaison avec le MDM2. Ce phénomène peut compromettre l'activité de la MDM2, par la suite, l'accumulation de p53 qui en résulte. L'exposition de phénotypes tels que le retard de croissance, l'anémie macrocytaire avec réticulocytopenie et l'apoptose accrue dans les progéniteurs de moelle osseuse par des mutations RPS19 a suggéré la présence d'un lien direct entre les phénotypes ABD et l'accumulation de p53.[51]

La pathophysiologie de l'anomalie érythroïde dans l'anémie de Blackfan-Diamond pourrait donc être due à l'incapacité d'une protéine particulière à atteindre un niveau seuil à un stade critique, par exemple, en interférant avec la stœchiométrie de complexes de globules rouges multiprotéiques spécifiques, ou en ayant un effet plus sélectif sur la traduction de protéines vitales. Une réduction globale de la traduction pourrait également être significative pour la physiopathologie de l'ABD.[52]

Comme bilan, l'érythropoïèse déficiente en ABD est principalement la conséquence soit de défauts de biogénèse des ribosomes dus à des mutations dans les gènes des protéines ribosomiques, soit d'une mutation dans le gène GATA1, entraînant une réduction de GATA1 en longueur et la synthèse d'une isoforme courte.

Dans des conditions normales, p53 est dégradé en raison de son interaction avec MDM2. En ABD, le défaut de biogénèse des ribosomes induit la libération de plusieurs protéines ribosomiques libres dans le cytoplasme, ce qui peut inhiber la dégradation de p53, il peut être également inhibé par la réduction de la synthèse de GATA1 en longueur. [36]

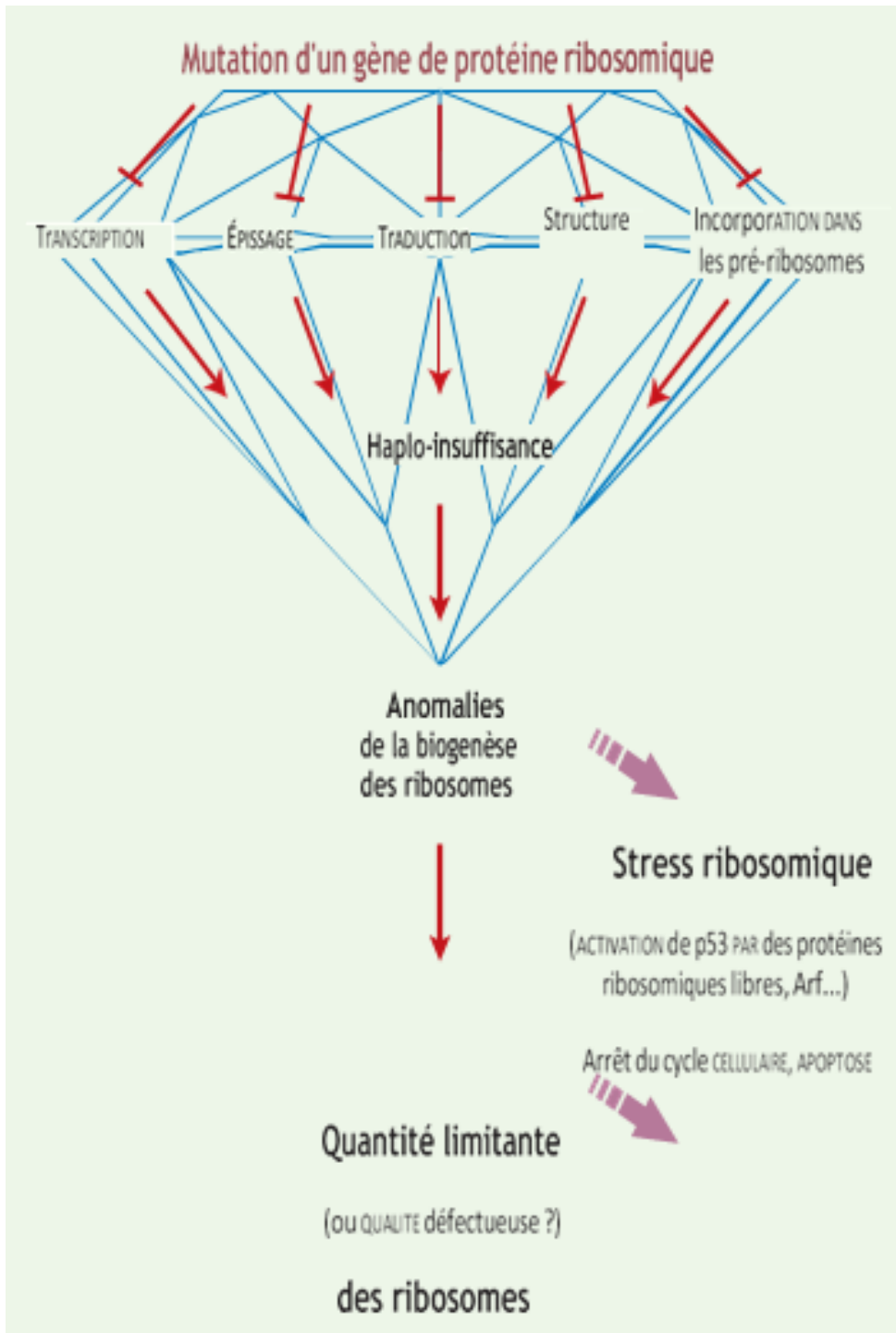


Figure 10 : Modèle de l'impact de la mutation des protéines ribosomiques dans l'anémie de Blackfan-Diamond [1]

1.4. Aspects génétiques

Selon le rapport des études récentes, environ 40 à 45 % des cas de l'ABD sont héréditaires, dont, le mode de transmission est de type autosomique dominant, ce qui signifie qu'une seule copie du gène altéré dans chaque cellule suffit à provoquer la maladie, tandis que les 55 à 60 % restants de patients atteints de l'ABD sont sporadiques, c'est-à-dire résultent de nouvelles aberrations du gène qui surviennent chez des personnes qui n'ont pas d'antécédents familiaux de cette maladie.[53]

Comme le montre la physiopathologie de l'anémie de Blackfan-Diamond, il résulte principalement d'un gène de protéine ribosomique anormal, à l'exception de la forme rare résultant de la mutation du facteur transcriptionnel GATA1.[54] Les gènes codant pour les protéines ribosomiques appartenant à la fois aux grandes et aux petites sous-unités ribosomiques sont mutés en ABD. Ce trouble est décrit par une hétérogénéité génétique, qui perturbe différents locus de gènes ribosomiques. Plus d'une décennie de mutations hétérozygotes entraînant une haploinsuffisance ont été identifiées pour les gènes qui codent les protéines ribosomiques.[55]

Tableau 2 : Mutations des gènes des protéines ribosomiques dans l'anémie de Blackfan-Diamond

Gène	Chromosome	Protéine	Etude	Année
RSP19	19q13.2	40S protéine ribosomale S19	Draptchinskaia et al[6]	1999
RPS24	10q22-q23	40S protéine ribosomale S24	Gazda et al[56]	2006
RPS17	15q25.2	40S protéine ribosomale S17	Cmejla et al[57]	2007
RPS7	2p25.3	40S protéine ribosomale S7	D Chen[58]	2007
RPL35A	3q29-qter	60S protéine ribosomale L35A	Farrar et al[59]	2008
RPL5	1p22.1	60S protéine ribosomale L5	Gazda et al[60]	2008
RPL11	1p36.11	60S protéine ribosomale L11	Gazda et al[60]	2008
RPS10	6p21.31	40S protéine ribosomale S10	Doherty et al[61]	2010
RPS26	12q13.2	40S protéine ribosomale S26	Gazda et al[62]	2012
RPL18	19q13.33	60S protéine ribosomale L18	Mirabello et al[63]	2017
RPL35	9q33.3	60S protéine ribosomale L35	Mirabello et al[63]	2017
GATA1	Xp11.23	Facteur de transcription des érythroïdes	A. Caiulo[64]	1991
RPS28	19p13.2	40S protéine ribosomale S28	Karen W. Gripp[65]	2014
TSR2	Xp11.22	Homologue de la protéine TSR2 de prétraitement de l'ARN	Karen W. Gripp[65]	2014

1.5. Corrélation génotype-phénotype

En général, le spectre phénotypique de l'ABD englobe un domaine de gravité plus large, même au sein des mêmes familles, il va du syndrome classique aux individus présentant une augmentation solitaire de l'ADA érythrocytaire. Aucune corrélation n'a encore été trouvée entre l'identité du gène de l'ABD et la sévérité hématologique.[40]

Les chiffres cliniques des cas de l'anémie de Blackfan-Diamond européens et américains ont révélé que l'incidence des malformations chez les patients ABD présentant des mutations du RPS19 est de 31% et qu'elle n'est pas significativement différente de celle de l'ensemble de la population de l'ABD. [66]Les mutations RPS19 sont présentes dans certaines familles du premier degré qui ne présentent qu'une ADA érythrocytaire élevée isolée et/ou une macrocytose. Cependant, les délétions importantes au locus 19q13 et la translocation déséquilibrée t(X ; 19) sont toujours liées à un retard mental, ce qui indique un syndrome de gènes contigus. À l'inverse, le patient dont la translocation équilibrée t(X;19) interrompt le RPS19, sans perte d'autres gènes, a un développement mental normal. [67]Comparativement, les mutations RPL5 et RPL11 seront peut-être accompagnées d'un phénotype plus grave que les mutations RPS19, notamment en ce qui concerne les déformations du squelette. Les études

actuelles indiquent que les patients présentant une mutation RPL5 et RPL11 ont une probabilité accrue de présenter des anomalies cranio-faciales, du pouce et du cœur.[68]

1.6. Diagnostic

Chez 90 % des patients, l'anémie de Diamond Blackfan débute avant l'âge de 12 mois. Elle se présente généralement sous la forme de malformations osseuses congénitales (50 % des cas) et d'un retard de croissance (30 % des cas). L'âge médian de présentation et de diagnostic est de 2 mois. Les enfants présentent généralement une léthargie et une pâleur dans un premier temps.[69]

1.6.1. Aspects hématologiques

Les patients atteints de l'ABD présentent généralement une aplasie érythrocytaire au cours des douze premiers mois de la vie, avec l'âge médian d'exposition de deux mois, mais

parfois sa présentation peut être retardée jusqu'à l'âge adulte. Par définition, tous les patients ABD sont anémiques, [70] et il est présent à la naissance chez seulement 15% des patients et des hydrops fœtaux ont parfois été rapportés, suggérant que l'érythropoïèse est épargnée in utero , cela est peut-être dû au fait qu'elle est temporairement sauvée par des facteurs maternels ou placentaires avec un passage post-natal d'une érythropoïèse efficace à une érythropoïèse inefficace .[71] [72]

Les globules rouges sont généralement macrocytaires, le nombre de réticulocytes est réduit ou nul, mais les autres lignées hématologiques ne sont généralement pas impliquées. Les prélèvements de moelle osseuse indiquent une érythroblastopénie isolée (généralement <5% de cellules nucléées sur les frottis de moelle osseuse) chez plus de 90% des patients.[73]

1.6.2. Aspects cliniques

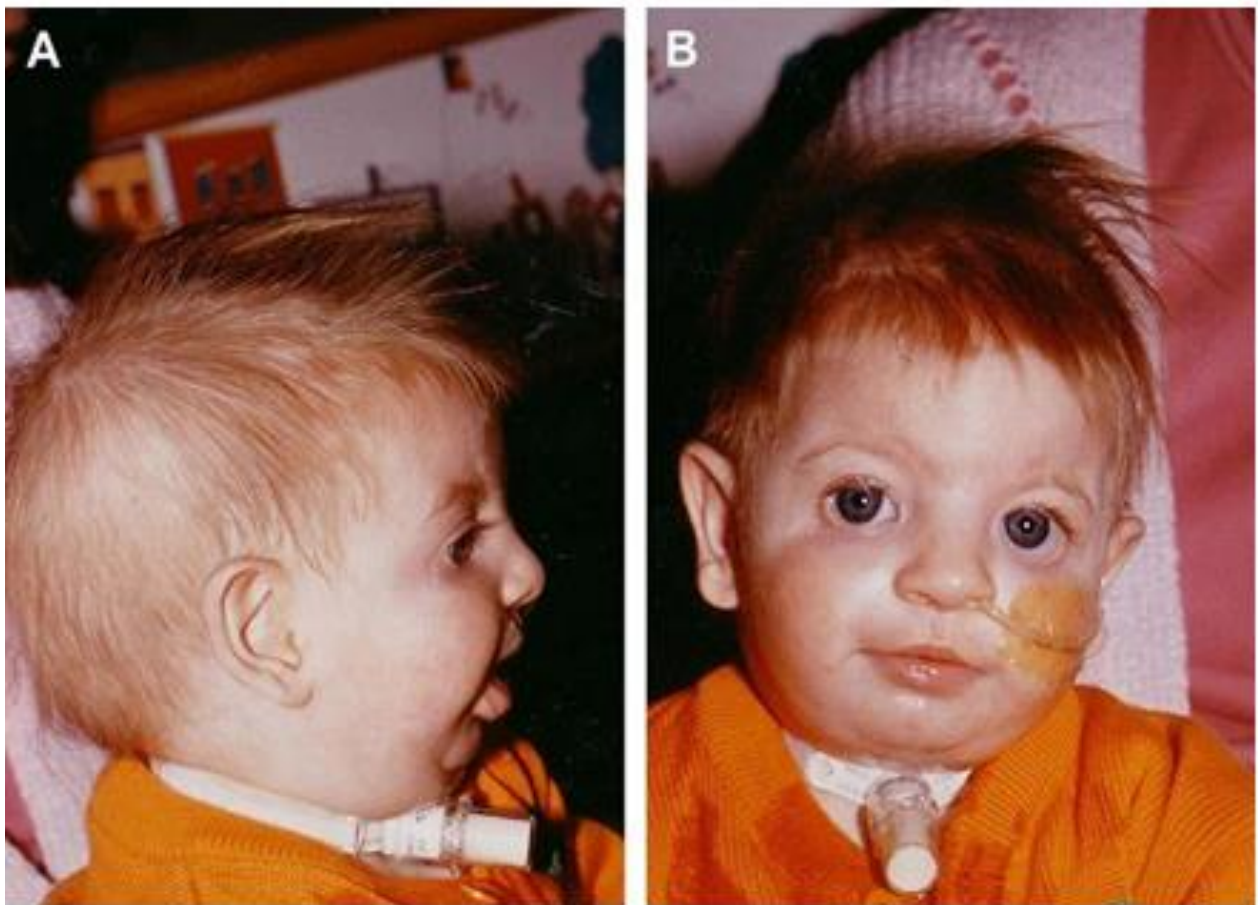


Figure 11 : Un patient atteint d'anémie de Blackfan-Diamond [8]

Plus d'un tiers des personnes atteintes de troubles présentent une variété d'anomalies physiques congénitales associées. En particulier, les malformations du pouce et des membres supérieurs ainsi que les anomalies cranio-faciales, y compris la petite taille, sont fréquentes.

D'autres anomalies fréquemment observées comprennent des anomalies urogénitales, des anomalies septales auriculaires ou ventriculaires et un retard de croissance prénatal ou postnatal. Une apparence faciale distincte et des pouces triphalangiens ont été expliqués de manière caractéristique dans l'ABD.[35] [65] [74]

Tableau 3 : Malformations congénitales rapportées chez 229 patients ABD [66]

Malformation	Nombre de cas	Prévalence (%)
<u>Anomalie de la tête</u>	47	20,5
• Microcéphalie	5	
• Macrocéphalie	0	
• Fente palatine	8	
• palais ogival	9	
• Microrétrognathie	6	
• syndrome de Pierre-Robin	3	
• Ensellure nasale peu marquée	8	
• Oreilles basses implantées	7	
• autres anomalies des oreilles	7	
• Implantation basse des cheveux	14	
• Piébaldisme	1	
• Autres	13	
<u>Anomalies de l'œil</u>	27	11,8
• Hypertélorisme	14	
• Épicanthus	13	
• Ptosis congénital	3	
• Sclérotique bleue	1	
• Cataracte congénitale	2	
• Glaucome congénital	1	
• Microphthalmie	0	
<u>Malformations des pouces</u>	21	9,2
• Pouce triphalangique	8	
• Pouce bas implanté	2	
• Pouce bifide	1	
• Pouce subluxé	1	
• Pouce hypoplasique	1	
• Autres	11	

<u>Malformations osseuses et rachidiennes</u>	20	8,7
• Anomalies vertébrales	5	
• Myéломéningocèle	3	
• Scoliose	2	
• Omoplate en position haute	2	
<u>Malformations cardiaques</u>	16	6,9
• Communications interventriculaires	5	
• Communications interauriculaires	2	
• Coarctation de l'aorte	2	
• Autres	9	
<u>Malformations urogénitales</u>	15	6,5
• Hypospadias	4	
• Reins en fer à cheval	2	
• Agénésies	2	
• Dysplasies	1	
• Duplication	1	
• Autres	7	
<u>Anomalies du cou</u>	8	3,5
• Cou court	7	
• Cou palmé	4	
• Autre	1	
<u>Divers</u>	17	7,4
• Retard mental	3	
• Macules café au lait	4	
• Autres	11	

NB: noter que le nombre de patients présentant une malformation dans un organe ou une catégorie est inférieur à la somme de toutes les malformations rencontrées dans la même catégorie, car certains patients peuvent présenter plus d'une malformation.

1.6.3. Critères de diagnostic

Le diagnostic de l'anémie de Blackfan-Diamond est généralement difficile en raison de ses phénotypes partiels et de la grande incohérence des expressions cliniques.[8] Compte tenu de cette variabilité, la conférence internationale de consensus clinique a énoncé des critères de diagnostic et de soutien pour le diagnostic de l'ABD.[70]

Le diagnostic de l'ABD est posé lorsque les exigences des principaux critères sont remplies et que l'infection à parvovirus et l'anémie de Fanconi sont exclues. Cependant, certains éléments essentiels ne sont pas inclus dans ces critères tels que la présence de malformations typiques, la réponse aux stéroïdes et l'évolution chronique de l'anémie, qui peuvent également aider à diagnostiquer l'ABD.[75]

Tableau 4 : Critères diagnostiques de l'anémie de Blackfan-Diamond [70] [76] [77]

Critères diagnostiques
Âge au diagnostic inférieur à 1 an
Anémie macrocytaire sans autre cytopénie importante
Réticulocytopenie (< 20,000/mm³)
Cellularité normale de la moelle avec une pénurie de précurseurs érythroïdes
Critères supportant le diagnostic
• Majeurs :
- Mutation d'un gène PR déjà rapportée chez un patient atteint d'une forme classique d'ABD
- Antécédent familial d'ABD
• Mineurs :
- Activité érythrocytaire élevée de l'adénosine désaminase
- Malformations congénitales déjà rapportées chez des patients atteints d'une forme classique d'ABD
- Élévation de l'HbF (au-delà de 6 mois de vie)
- Exclusion des autres formes d'atteinte constitutionnelle de la moelle

Forme classique d'ABD
• Tous les critères diagnostiques sont présents
Forme probable d'ABD
3 critères diagnostiques présents + un ATCD familial
2 critères diagnostiques présents + 3 critères supportant le diagnostic
ATCD familial + 3 critères supportant le diagnostic
Forme de l'ABD non-classique
Sujet porteur d'une mutation identifiée dans sa famille mais sans problème clinique (phénotype silencieux)
Anémie légère ou absente avec seulement des indications subtiles d'anomalies érythroïdes telles que macrocytose, eADA élevée et/ou concentration élevée d'HbF
Une apparition plus tardive dans la vie
Anomalies congénitales et preuve minimale ou inexistante d'érythropoïèse anormale

1.6.4. Diagnostic différentiel

En raison de la difficulté à établir le diagnostic de l'anémie de Blackfan-Diamond dans certains cas, le diagnostic ne peut être établi qu'après avoir exclu d'autres troubles du diagnostic différentiel ont été écartés.

❖ Affections génétiques avec défaillance de la moelle osseuse :

• L'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance :

L'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance est caractérisée par une anémie acquise causée par une diminution de la production de précurseurs de globules rouges chez un enfant auparavant en bonne santé. L'étiologie de l'ETPE est inconnue, bien qu'une association avec des infections virales ait été proposée. L'ETPE est presque toujours auto-résolu en un à plusieurs mois et ne nécessite une intervention clinique que dans les cas graves.[78]

Tableau 5 : critères de différenciation entre l'anémie de Blackfan-Diamond et l'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance [79]

Critères	ABD	ETPE
Aplasie pure des GR	Présente	Présente
Neutropénie	Absente	Présente dans environ 50% des cas
Âge	Habituellement <1 an	Habituellement >1 an
Étiologie	Constitutionnelle	Acquise
GB	Macrocytaire	Normocytaire
HbF	Élevé	Normal
Eada	Élevé	Normal
Guérison	transfusion, corticothérapie ou greffe de moelle	Spontanée de 4 à 8 semaines

• **Anémie de Fanconi :**

L'anémie de Fanconi se caractérise par des anomalies physiques, une défaillance de la moelle osseuse et un risque accru de malignité. Les anomalies physiques, présentes chez 60 à 75 % des personnes touchées, comprennent une petite taille, une pigmentation anormale de la peau, des malformations des pouces, des avant-bras, du système squelettique, des yeux, des reins et des voies urinaires, des oreilles, du cœur, du système gastro-intestinal, de la cavité buccale et du système nerveux central, une perte auditive, l'hypogonadisme et un retard de développement.

La défaillance progressive de la moelle osseuse avec pancytopénie se présente généralement dans la première décennie, souvent au début avec une thrombocytopénie ou une leucopénie.[80]

- **Syndrome de Shwachman diamond :**

Il se caractérise par un dysfonctionnement pancréatique exocrine avec malabsorption, malnutrition et retard de croissance ; des anomalies hématologiques avec cytopénies à une ou plusieurs lignées et une sensibilité au syndrome de myélodysplasie (SDM) et à la leucémie myéloïde aiguë (LMA), et des anomalies osseuses. Chez presque tous les enfants atteints, la neutropénie persistante ou intermittente est une constatation courante, souvent avant le diagnostic du SDS.

Le diagnostic du SDS repose sur des observations cliniques, notamment un dysfonctionnement du pancréas et des problèmes hématologiques caractéristiques. Le

SDS est causé par une mutation du SDBS et est hérité de manière autosomique récessive.[81]

- **Syndrome de Pearson :**

Il se caractérise par une anémie sidéroblastique de l'enfance, une pancytopénie, une insuffisance pancréatique exocrine et des anomalies tubulaires rénales. Une insuffisance hépatique progressive et une acidose métabolique réfractaire entraînent généralement la mort chez l'enfant. Ceux qui survivent développent des symptômes neurologiques.

Le syndrome de Pearson est le plus souvent causé par des délétions de novo dans l'ADN mitochondrial, mais des réarrangements (délétions partielles et duplications à grande échelle) ont été trouvés.[82]

- **Dyskératose congénitale :**

Un trouble de la biologie des télomères, se caractérise par une triade classique d'ongles dysplasiques, une hyperpigmentation réticulée de la poitrine et ou du cou et une leucoplasie buccale. Les personnes atteintes de DC présentent un risque accru de défaillance de la moelle osseuse, de SMD ou de LAM progressif, de tumeurs solides (généralement un carcinome épidermoïde de la tête / du cou ou un cancer anogénital) et de fibrose pulmonaire. L'apparition

et la progression des manifestations de la DC varient: à l'extrémité légère du spectre se trouvent ceux qui n'ont que des signes physiques minimales avec une fonction de la moelle osseuse normale, et à l'extrémité sévère sont ceux qui ont la triade de DC et la défaillance de la moelle osseuse précoce. Le traitement de la DC comprend une thérapie androgénique et une éventuelle greffe de moelle osseuse. Les DC peuvent être héritées d'une manière liée à l'X, autosomique récessive ou autosomique dominante.[83]

- **La chondrodysplasie métaphysaire de McKusick :**

Ou l'hypoplasie cartilage-cheveux, se caractérise par la présence d'os tubulaires courts à la naissance et d'autres signes variables, notamment des cheveux blonds fins et clairsemés, macrocytose avec ou sans anémie, et des réponses défectueuses par les lymphocytes T entraînant une immunodéficiência sévère. L'incidence est la plus élevée dans les populations amish et finlandaises. Le traitement comprend des transfusions de globules rouges et une corticothérapie. L'hypoplasie cartilage-cheveux est causée par une mutation de la RMRP et est héritée de manière autosomique récessive.[84]

- ❖ **Affections acquises avec défaillance de la moelle osseuse :**

Comprennent les infections virales (parvovirus B19, hépatite virale, mononucléose, virus lymphotrope humain à cellules T de type 1 et aplasie érythrocytaire pure associée au VIH), les maladies à médiation immunitaire (myasthénie grave, thymome, endocrinopathie multiple et lupus érythémateux systémique), et des médicaments (antiépileptiques, sulfonamide, isoniazide, chloramphénicol, procaïnamide, azathioprine et thiamphénicol).[83] [85]

1.7. Complications hématologiques et oncologiques

L'ABD est classée comme une lésion constitutionnelle de la moelle osseuse et, comme d'autres maladies de ce type, présente un risque de développement hématologique. Le développement d'une leucopénie ou d'une thrombocytopénie est généralement fréquent. Pour les patients traités indépendamment, les données cytologiques (numération formule sanguine, myélogramme) peuvent indiquer un syndrome myélodysplasique (SMD). L'expertise en cytologie est importante pour faire la distinction entre l'ABD et les facteurs qui peuvent provoquer l'évolution vers une vraie SMD.[86]

2. Les érythroblastopénies acquises

2.1. L'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance

L'érythroblastopénie transitoire de l'enfance est une forme acquise d'aplasie pure des globules rouges autolimitée, elle se caractérise par la réduite ou l'absence des érythroblastes dans la moelle osseuse sans anomalie congénitale sous-jacente des globules rouges.[87] Elle se manifeste par une anémie normocytaire, normochromique avec une réticulocytopenie (<2%), et se présente généralement vers l'âge de 2 ans mais peut se produire chez les nourrissons ou les enfants plus âgés. Les enfants présentent généralement une pâleur et des symptômes d'anémie, mais dans certains cas, l'anémie peut être une découverte fortuite. Dans de rares cas, il peut y avoir des signes ou des symptômes neurologiques réversibles.[88]

❖ Épidémiologie

L'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance est une maladie du jeune enfant dont l'âge médian au moment du diagnostic est de 19 mois.[89] La plupart des cas surviennent chez des enfants âgés de 1 à 4 ans, mais certains peuvent se manifester avant leur premier anniversaire ou après l'âge de 4ans.[90] Dans une série de cas, 20% des patients chez qui l'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance a été diagnostiquée avaient moins de 6 mois.[91]

L'incidence chez les enfants de moins de 4 ans a été rapporté comme étant de 4 à 20 pour 100.000 enfants, bien que l'incidence réelle puisse être plus élevée étant donné que les cas peuvent ne pas être diagnostiqués et que la résolution est spontanée.[92]

❖ Étiologie

L'étiologie de l'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance n'est pas claire. L'anémie peut se développer à la suite d'une maladie de type viral et un certain nombre de virus ont été impliqués, y compris le parvovirus B19, mais les informations provenant d'études prospectives n'ont pas permis de montrer une association définitive de l'ETPE avec un virus particulier.[93]

L'aplasie des globules rouges après une infection à parvovirus survient principalement chez le patient immunodéprimé.[94] Le mécanisme de suppression érythropoïétique n'est pas non plus clair mais implique peut-être des mécanismes post-infectieux. On pense que les voies immunitaires jouent un rôle, notamment les voies médiées par les IgG et les IgM et l'inhibition cellulaire.[95]

Il peut y avoir un arrière-plan génétique à certains cas de l'ETPE. Une étude sur des familles affectées en Suède a démontré un lien entre l'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance et le chromosome 19q13.2 dans lequel se trouve le gène RPS19 affecté par l'ABD, mais n'a montré aucune anomalie de ce gène dans l'ETPE.[96]

❖ Signes cliniques

Les enfants atteints de l'ETPE auront souvent des résultats d'examen qui suggère une anémie marquée. Les enfants peuvent avoir un souffle d'éjection systolique en fonction de l'augmentation du débit, la tachycardie et la tachypnée peuvent également être présents en raison de la diminution de la capacité de transport d'oxygène dans le sang. La lymphadénopathie généralisée et hépatosplénomégalie sont rares et devraient donner lieu à une évaluation plus approfondie. Les enfants atteints de l'ETPE ne présentent pas de risque accru de saignement ni d'examen anormal des constatations telles que des ecchymoses ou des pétéchies, qui seraient cohérentes avec des coagulopathies ou un dysfonctionnement plaquettaire.[97]

Des changements neurologiques, notamment une altération de l'état mental, des anomalies des mouvements extraoculaires et une hémiparésie transitoire, peuvent se produire. Bien que l'étiologie de ces résultats ne soit pas bien comprise, il a été postulé que l'hypoxie cérébrale secondaire à une anémie importante pourrait être causale. Cependant, certains patients présentant des changements neurologiques ont des taux d'hémoglobine peu susceptibles d'être associés à une hypoxie, ce qui suggère qu'un autre facteur pourrait être en jeu, comme une réponse immunitaire qui a conduit à l'érythroblastopénie.[98] [99]

❖ **Bilan biologique :**

L'hémogramme révèle une anémie normocytaire, normochrome avec un faible nombre de réticulocytes. En phase de guérison, la réticulocytose peut être responsable d'un VGM légèrement plus élevé. À ce stade, les érythrocytes pourraient présenter certaines caractéristiques du fœtus (augmentation de l'expression de l'HbF).[100]

Des cas de neutropénie et de thrombocytopenie ont été signalés dans l'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance, dont, la neutropénie peut éventuellement résulter du même mécanisme pathogène que celui qui provoque l'anémie. [101] Bien que certains rapports suggèrent que la neutropénie liée à l'ETPE est associée à un arrêt de la maturation granulocytaire.[102]

Le myélogramme confirme le diagnostic d'une érythroblastopénie par la diminution ou l'absence des précurseurs érythroïdes et la production normale des autres lignées. Le myélogramme n'est pas nécessaire et ne doit être effectué que lorsqu'il y a un doute sur le diagnostic de l'ETPE ou lorsque le rétablissement spontané ne se produit pas.[103]

2.2. L'érythroblastopénie acquise associée à des maladies autoimmunes

2.2.1. Le lupus érythémateux systémique

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune caractérisée par des anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires et cytoplasmiques, une inflammation multisystémique, des manifestations cliniques protéiques et une évolution en rechute et en rémission. Plus de 90 % des cas de LES surviennent chez les femmes, souvent à partir de l'âge de la procréation.

L'anémie est l'anomalie hématologique la plus observée dans le LES et ses causes sont multiples, secondaires à un trouble chronique, une carence en fer, une perte gastro-intestinale, une maladie rénale ou une prise de médicaments.[104]

La combinaison du lupus érythémateux systémique et de l'érythroblastopénie est rare mais probablement sous-diagnostiquée. L'utilisation d'une numération des réticulocytes

comme test de dépistage avec des examens ultérieurs de la moelle osseuse chez les personnes atteintes de réticulocytopenie entraînerait probablement une fréquence plus élevée de cette association.[105]

L'apparition d'une érythroblastopénie n'était pas corrélée avec les symptômes du LES. En fait, les patients atteints de LES diagnostiqués précédemment avaient une maladie cliniquement inactive. Ainsi, ces phénomènes auto-immuns se produisent indépendamment pour des raisons inconnues. Le mécanisme de l'érythroblastopénie semble être multifactoriel et n'est pas dû à des défauts dans les cellules souches mais plutôt à un effet suppresseur du système immunitaire soit par des mécanismes humoraux ou cellulaires agissant directement sur les cellules souches ou sur l'EPO. Une proportion significative de patients atteints de LES ont des anticorps anti-EPO positifs dans leur sérum, et la fréquence de ces anticorps est significativement plus élevée chez les patients souffrant d'anémie sévère. [106] Les lymphocytes T sont également cruciales dans la pathogenèse du LES, dont, la plupart des autoanticorps pathogènes sont dépendants des cellules T.[107]

2.2.2. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire auto-immune qui affecte principalement les articulations du corps, caractérisés par une inflammation aiguë et chronique de la synoviale ou des tissus mous entourant les articulations, les patients ont une douleur, une raideur et une fatigue intenses, qui peuvent toutes affecter la capacité d'un patient à effectuer les activités de la vie quotidienne et la qualité générale de la vie. Une inflammation prolongée peut entraîner des lésions et une destruction des articulations par érosion du cartilage et des os et, par conséquent, une invalidité et une mortalité prématurée. D'autres zones du corps peuvent également être affectées, notamment les yeux, les poumons, le cœur ou la peau.[108]

L'anémie est fréquente chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. [109] Environ 50% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde souffrent de ce qu'on appelle «anémie de maladie chronique», [108] une anémie normocytaire légère à modérée ou légèrement microcytaire avec un faible taux de fer sérique, une faible capacité de liaison du fer et des réserves de fer médullaires abondantes.

L'érythroblastopénie représente une cause rare mais traitable d'anémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et doit donc être envisagée en cas d'anémie normochrome sévère en l'absence de perte de sang ou d'hémolyse évidente.[110]

2.3. Érythroblastopénie associée aux pathologies hématologiques malignes

2.3.1. La leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie monoclonale caractérisée par une accumulation progressive de lymphocytes fonctionnellement incompetents (voir l'échantillon histologique dans l'image ci-dessous). La LLC est la forme la plus courante de leucémie chez les adultes dans les pays occidentaux.[111]

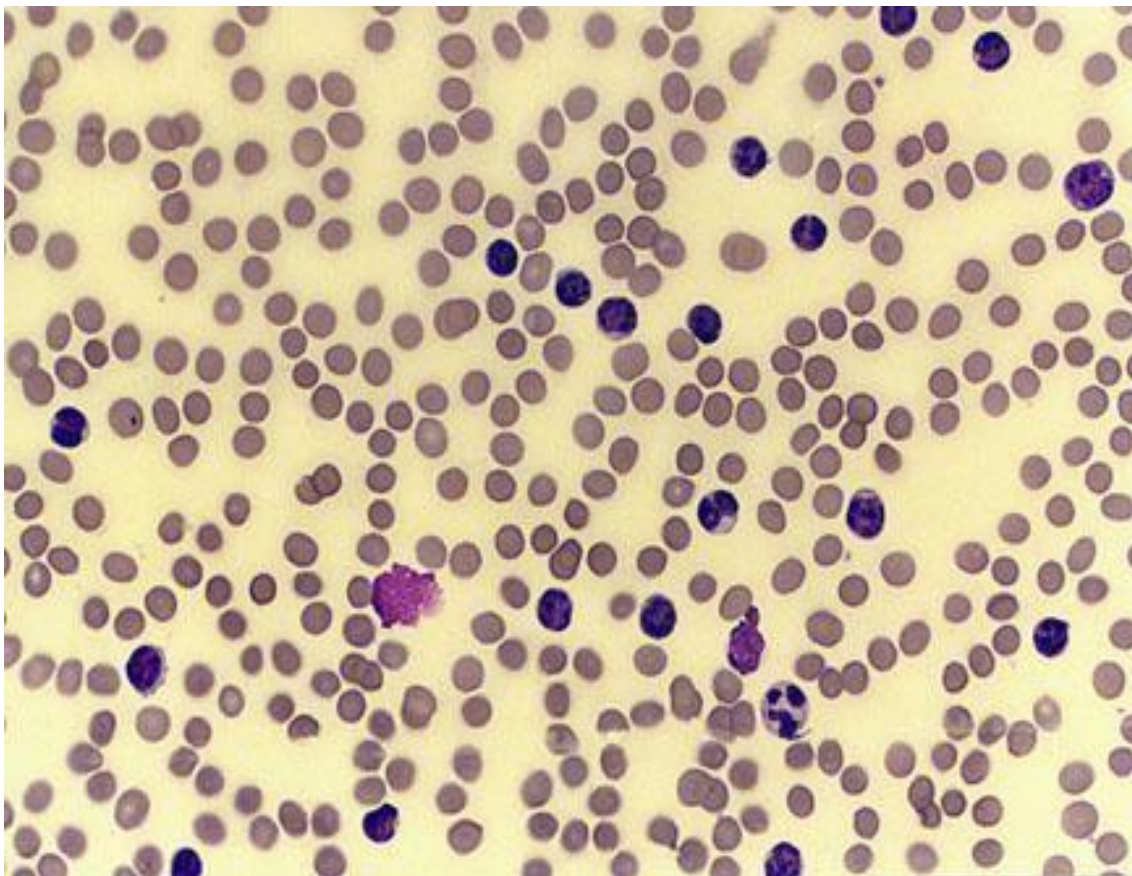


Figure 12 : Frottis périphérique d'un patient atteint de leucémie lymphoïde chronique, petite variété lymphocytaire [111]

Les patients atteints de LLC ne présentent souvent aucun symptôme, le diagnostic étant posé à la suite d'une lymphocytose asymptomatique, d'une hypertrophie des ganglions lymphatiques ou d'une splénomégalie détectée à l'examen physique pour une autre cause ou dans le cadre de leur évaluation de routine des soins de santé. Dans quelques cas, il y a des patients qui présentent des symptômes de remplacement médullaire (fatigue, dyspnée ou pétéchies secondaires à une anémie et une thrombocytopénie), une lymphadénopathie symptomatique ou une hépatosplénomégalie, des complications auto-immunes (anémie hémolytique ou purpura thrombocytopénique idiopathique), ou des symptômes B (fièvres, sueurs nocturnes, et perte de poids).[112]

Les érythroblastopénies associées à une leucémie lymphoïde chronique sont rares et surviennent chez moins de 0.5% des patients atteints de LLC. [113] Les patients atteints de LLC avec une érythroblastopénie ont des expansions clonales de lymphocytes T autoréactifs dans la moelle osseuse et le sang, ce qui peut indiquer une réponse dirigée contre les antigènes liés à la LLC. [114] In vitro, ces sous-ensembles de cellules T interviennent dans la suppression de l'érythropoïèse et l'épuisement de ces cellules augmente considérablement la croissance des colonies érythroïdes. Les cellules T clonales peuvent avoir un effet cytotoxique direct sur les cellules progénitrices érythroïdes, éventuellement via la production de cytokines inhibitrices.[115]

Bien que la suppression de l'érythropoïèse médiée par les anticorps soit signalée dans les formes primaires d'érythroblastopénie, ceci n'est pas établi pour l'érythropoïèse secondaire à la LLC. [116]

Chez les patients atteints de LLC présentant une anémie inexplicée, normocytaire et normochrome sans signes d'hémolyse, une érythroblastopénie doit être envisagée.

L'érythroblastopénie se caractérise par un taux d'hémoglobine $<11 \text{ g / dL}$ ($<6 \text{ mmol / L}$), une réticulocytopénie avec numération plaquettaire et neutrophile normale, et absence d'autres causes d'érythroblastopénie, telles que le cytomégalovirus, le virus d'Epstein Barr, le parvovirus B19, les hépatites aiguës et chroniques et les thymomes.[116]

Le Parvovirus B19 a semblé être la cause d'érythroblastopénie chez jusqu'à 25% des patients atteints de LLC, soulignant l'importance d'exclure d'autres causes d'érythroblastopénie.[117] Une biopsie de la moelle osseuse chez les patients avec une érythroblastopénie montre des défauts caractéristiques de la maturation érythroblastique.[118]

2.3.2. La leucémie à grands lymphocytes granuleux T

La leucémie à grands lymphocytes granulaires est une maladie lymphoproliférative chronique rare caractérisée par l'expansion clonale des grands lymphocytes granulaires. Depuis sa description originale, la leucémie à grands lymphocytes granulaires a représenté un sujet de controverse, car les proliférations de grands lymphocytes granulaires comprennent un large spectre de troubles allant de la lymphocytose polyclonale, généralement autolimitante, aux expansions clonales indolentes, jusqu'au traitement symptomatique agressif nécessitant une maladie.[119]

Selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2016 des troubles lymphoprolifératifs, la leucémie à grands lymphocytes granulaires reconnaît deux entités différentes et bien séparées, à savoir la leucémie à grands lymphocytes granuleux T et le trouble lymphoprolifératif chronique des cellules NK. La leucémie à grands lymphocytes granuleux T est la plus fréquente et représente environ 85% des proliférations de la leucémie à grands lymphocytes granulaires.[120]

L'étiopathogénie de la maladie est encore inconnue mais la plupart des auteurs émettent l'hypothèse qu'un virus ou un autoantigène est responsable d'une prolifération lymphocytaire initiale.[121]

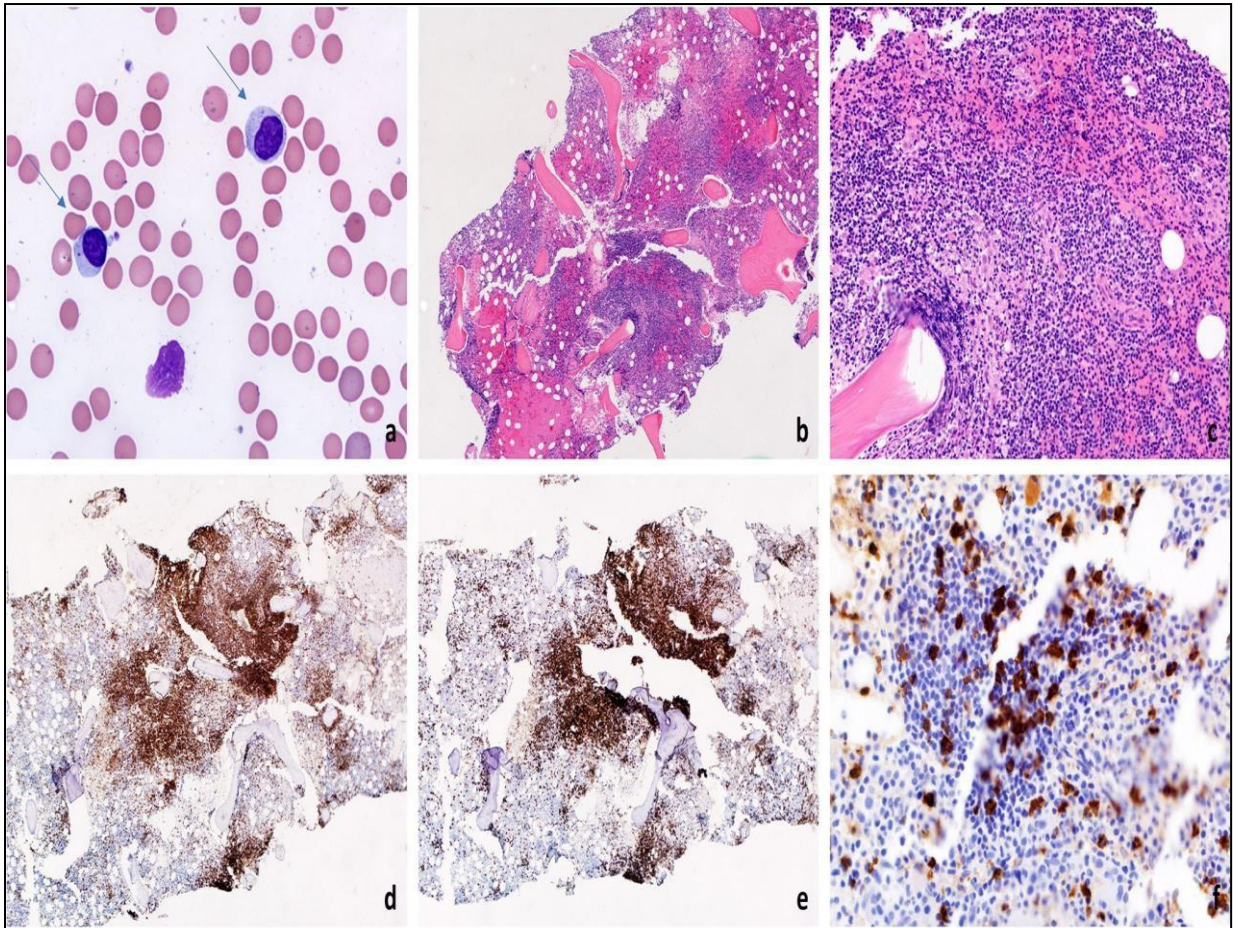


Figure 13 : Observation de différentes figures montrant La leucémie à grands lymphocytes granulaires [9]

L'érythroblastopénie peut être associée à la leucémie à grands lymphocytes granuleux avec une incidence de 7.3–68.2%. L'âge des patients atteints d'érythroblastopénie associée à la LGLL au moment du diagnostic varie de 18 à 89 ans. [122]

Il n'y a pas de présentation clinique spécifique de l'EBP associée à la LGLL et symptômes sont ceux associés à l'anémie, tels que fatigue, pâleur, palpitations, neuropathie périphérique et essoufflement à l'effort. [123] L'érythroblastopénie étant une pure anémie de sous-production, la baisse progressive de la concentration d'hémoglobine permet un certain degré d'adaptation, et les symptômes peuvent être moindres à ce qu'on pourrait s'attendre pour le degré d'anémie.[124]

En se basant sur la littérature publiée, il existe plusieurs considérations importantes pour poser un diagnostic d'érythroblastopénie associée au LGLL:

- Le nombre de lymphocytes est généralement de $2-20 \times 10^9 / L$ et le nombre de LGL $> 2 \times 10^9 / L$.
- La prédominance des LGL dans les échantillons de frottis de sang périphérique.
- La clonalité de la lymphocytose LGL.
- Les phénotypes des LGL sont généralement CD2 +, CD3 +, CD8 +, CD57 + cellule T ou surface CD3-,cCD3epsilon +, CD16 + cellule NK.
- L'érythroblastopénie était définie comme une anémie isolée (Hb non transfusée $< 8 \text{ g / dL}$) avec un nombre absolu de réticulocytes ($< 1\%$) ou d'érythroblastes dans la moelle osseuse $< 10\%$ de toutes les cellules nucléées.
- Les autres causes connues de l'EBP ont été exclues.[123]

Le mécanisme physiopathologique de l'érythroblastopénie associée à la LGLL n'a pas été évalué et une distinction appropriée de la pathogenèse est essentielle pour sélectionner une modalité thérapeutique efficace. Plusieurs mécanismes ont été postulés, notamment :

➤ **Infection virale :**

L'érythroblastopénie associée à la LGLL peut être associée à une stimulation antigénique à long terme due à des infections virales, en particulier au parvovirus B19,

qui peut entraîner une lymphocytose LGL et peut jouer un rôle étiologique chez certains patients atteints d'érythroblastopénie.[125] Le parvovirus B19 infecte directement les progéniteurs érythroïdes via l'antigène P de surface des globules rouges. Pour comprendre la relation entre le parvovirus B19 et la LGLL, des études supplémentaires sont nécessaires pour aborder le rôle du parvovirus B19 dans la pathogenèse de la LGLL.[126] [127]

➤ **Inhibition de l'érythropoïèse médiée par les LGL :**

L'érythroblastopénie peut être médiée par les LGL contre les progéniteurs érythroïdes.

[128] Le mécanisme d'inhibition peut fonctionner à différents niveaux de différenciation

érythroïde et même être génétiquement restreint. [129] Ceci est probablement par le biais de la destruction médiée par LGL des unités de colonies érythroïdes CFU-E et des unités BFU-E, inhibant ainsi la progression des précurseurs érythroïdes vers les érythrocytes matures.[115]

➤ **Expression de la classe I de l'antigène leucocytaire humain (HLA) :**

Les molécules HLA de classe I sont exprimées par des précurseurs érythroïdes, tandis que les précurseurs érythroïdes matures ont réduit l'expression des molécules HLA de classe I. L'expression réduite des molécules HLA de classe I empêche la transmission de signaux inhibiteurs adéquats, ce qui améliore la cytotoxicité sans restriction d'histocompatibilité (CMH) des LGL et permet aux LGL de provoquer une cytololyse. [130]

Les précurseurs érythroïdes deviennent sensibles à la cytololyse sans restriction du CMH lorsque l'expression des molécules HLA de classe I est réduite.[131]

➤ **Les mécanismes immunitaires :**

L'érythroblastopénie associée aux LGLL se développe en raison de mécanismes immunitaires auto-anticorps-dépendants et il a été démontré qu'elle est associée aux immunoglobulines.[132] Ces LGL ont présenté des récepteurs Fc de surface pour les IgG et ont supprimé la biosynthèse des immunoglobulines par les cellules B. Des anticorps IgG dirigés contre les précurseurs érythroïdes ont été mis en évidence dans certains cas. Les anticorps dirigés contre les cellules érythroïdes ou l'érythropoïétine peuvent provoquer l'érythroblastopénie.[133]

➤ **Les mécanismes moléculaires :**

Des changements génétiques pourraient conduire à la formation de LGLL. Des mutations STAT3 étaient fréquemment présentes chez les patients avec une érythroblastopénie, quelle que soit l'étiologie. [134] Les mutations STAT3 étaient également fréquemment présentes chez les patients ayant une érythroblastopénie associés à la LGLL.[135]

➤ Cytokines :

Les cytokines libérées par les LGL, telles que les facteurs de nécrose tumorale (TNF) qui sont connus comme des inhibiteurs de l'hématopoïèse, peuvent être responsables de l'érythroblastopénie dans LGLL. Les patients avec une érythroblastopénie non traitée ont montré des niveaux élevés d'IL-6, IL-8, IL-10, TNF α et sIL-2R, tandis que les patients avec une érythroblastopénie traitée avec des agents immunosuppresseurs ont montré de faibles niveaux de TNF α et sIL-2R.[136] Ainsi, la production d'interféron- γ par les T-LGL peut avoir médié les effets suppressifs de l'érythropoïèse.[137]

2.4. Érythroblastopénie associée au thymome

Les thymomes sont des tumeurs épithéliales rares du thymus. [138] Une association entre les thymomes et divers syndromes paranéoplasiques est bien reconnue, le syndrome paranéoplasique le plus courant étant la myasthénie grave (MG), survenant chez 30% à 46% des patients atteints d'un thymome. Il existe au moins 20 autres syndromes qui ont été rapportés en association avec le thymome, y compris l'érythroblastopénie, l'hypogammaglobulinémie et un large éventail de maladies auto-immunes. [139]

Parmi les patients atteints de thymome, moins de 10% développeront une érythroblastopénie, alors que moins de 5% des patients avec une érythroblastopénie ont un thymome.[140]

Face à un patient avec un nouveau diagnostic d'anémie associé à un thymome, une érythroblastopénie doit être envisagée. L'évaluation doit inclure une numération des réticulocytes périphériques, en cas de réticulocytopenie, une biopsie de la moelle osseuse est prudente.

La physiopathologie d'une érythroblastopénie associée au thymome n'est pas entièrement comprise, mais elle semble liée à un mécanisme auto-immun. Dans certains cas, il y a eu des preuves d'anticorps contre les érythroblastes bloquant la différenciation des progéniteurs érythroïdes, des anticorps dirigés contre la signalisation de blocage de l'érythropoïétine native par cette cytokine, ou la suppression cellulaire de l'érythropoïèse par les cellules T autoréactives, les grands lymphocytes granulaires ou les cellules « Natural killer».[128]

2.5. Érythroblastopénie associée au parvovirus B19

Le parvovirus B19 a été accidentellement découvert par Cossart et son équipe en 1975, [141] comme une bande anormale de précipitation lors du dépistage de l'antigène de l'hépatite B dans le sérum du donneur de sang par contre-immunoelectrophorèse. Le nom B19 fait référence à l'unité donneuse à partir de laquelle il a été isolé à l'origine. L'analyse initiale du nouveau virus a révélé qu'il avait des caractéristiques physiques des parvovirus connus permettant le classement dans cette famille. [142]

Semblable à d'autres membres de la famille des Parvoviridae, le parvovirus B19 est un petit virus à ADN simple brin non enveloppé. [143]

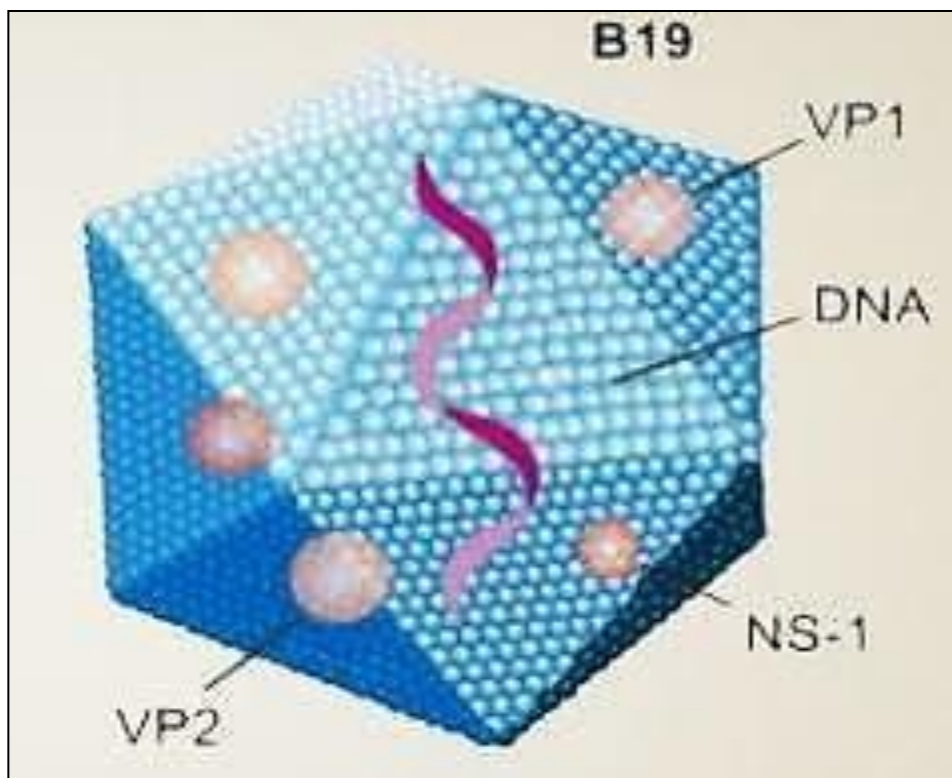


Figure 14 : Structure du Parvovirus B19

Le génome du parvovirus B19 est très petit (environ 5,6 kb) et contenu dans une capsidre protéique icosaédrique. La structure de la capsidre et l'absence d'enveloppe rendent le virus très résistant à la chaleur et à l'inactivation des détergents, caractéristiques qui semblent être importantes dans la transmission. Le génome semble coder pour seulement trois protéines.

Deux sont des protéines de capsid, désignées VP1 et VP2. VP2 est plus petit mais plus abondant et représente environ 96% de la protéine de capsid. VP1 est plus grand et représente environ 4% de la capsid, mais contient une région unique qui s'étend à partir de la surface de la capsid et sert de site de fixation pour le récepteur cellulaire.[144] VP2 a la capacité unique de s'auto-assembler en capsides qui sont morphologiquement et antigéniquement similaires aux virus B19 lorsqu'elles sont exprimées dans des systèmes de culture cellulaire in vitro.[145]

Le troisième produit génique est une protéine non structurale appelée NS1. La fonction de cette protéine n'est pas claire, mais il a été démontré qu'elle est impliquée dans la régulation du promoteur viral et semble avoir un rôle dans la réplication de l'ADN. [143] Des études plus récentes ont en outre suggéré que la production de NS1 peut entraîner une mort cellulaire programmée (apoptose) médiée par la stimulation de la production de cytokines. [146]

En raison de son complément génomique limité, B19 nécessite une cellule hôte mitotiquement active pour la réplication. Il ne peut se répliquer que dans certaines cellules de la lignée érythroïde stimulées par l'érythropoïétine, telles que les précurseurs érythroïdes trouvés dans la moelle osseuse, le foie fœtal, le sang du cordon ombilical et quelques lignées cellulaires érythroleucémiques. [147]

Le récepteur cellulaire du virus a été identifié comme étant le globoside, un glycosphingolipide neutre présent sur les érythrocytes où il représente l'antigène P.

[148] La présence de ce lipide est nécessaire pour qu'une infection virale se produise, et les personnes dépourvues de cet antigène (phénotype p) sont naturellement immunisées contre l'infection B19. L'antigène P est également présent sur d'autres cellules, telles que les cellules endothéliales, les cellules myocardiques fœtales, le placenta et les mégacaryocytes. La distribution tissulaire de ce récepteur peut expliquer certaines des manifestations cliniques de l'infection par ce virus. [149]

La plupart des infections par le parvovirus B19 sont cliniquement asymptomatiques, avec jusqu'à 15% des enfants de moins de 5 ans, 50 à 60% des jeunes adultes et jusqu'à 90% des personnes âgées étant séropositifs. Les manifestations cliniques de l'infection à B19

comprennent l'érythème infectieux, un syndrome de polyarthropathie aiguë, hydrops fœtal et l'érythroblastopénie. [150]

Le parvovirus B19 est une infection très contagieuse et courante dans le monde. Sa transmission d'une personne à l'autre se fait probablement par gouttelettes de sécrétions orales ou nasales. Ce mode de transmission est suggéré par la transmission rapide chez des individus en contact physique étroit, tels que des camarades de classe ou des membres de la famille.[151]

La période d'incubation entre l'infection et le premier symptôme est habituellement entre 4 et 14 jours, mais peut durer jusqu'à 21 jours.

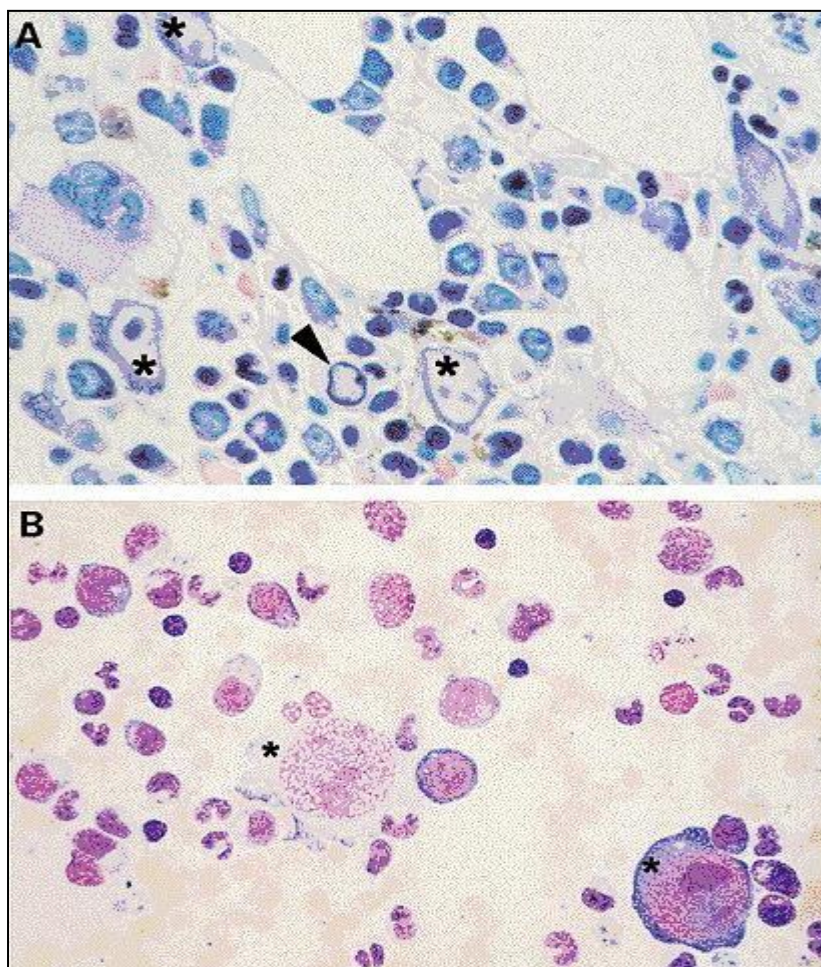


Figure 15 : Gigantoproérythroblastes» typiques de l'érythroblastopénie associée au parvovirus B19 [140]

L'infection par le parvovirus humain B19 est connue pour induire une érythroblastopénie acquise ,[152] dont, la principale cible de l'infection à B19 semble être les cellules progénitrices érythroïdes qui sont proches du stade de développement pronormoblaste. [153]

Le virus ne peut se propager que dans les cellules progénitrices érythroïdes humaines, B19 infecte lytiquement ces cellules avec une perte progressive des cellules ciblées à mesure que l'infection se poursuit. Les dosages hématopoïétiques in vitro montrent que B19 supprime la formation des colonies CFU-érythroïdes. [152] Le virus a peu ou pas d'effet sur la lignée cellulaire myéloïde in vitro, mais provoque une inhibition de la mégacaryocytopoïèse in vitro sans réplication virale ni lyse cellulaire. [154] L'examen de la moelle osseuse révèle généralement une hypoplasie de la lignée de cellules érythroïdes et un arrêt de la maturation, les pronormoblastes géants sont souvent observés avec des inclusions virales intranucléaires. [152]

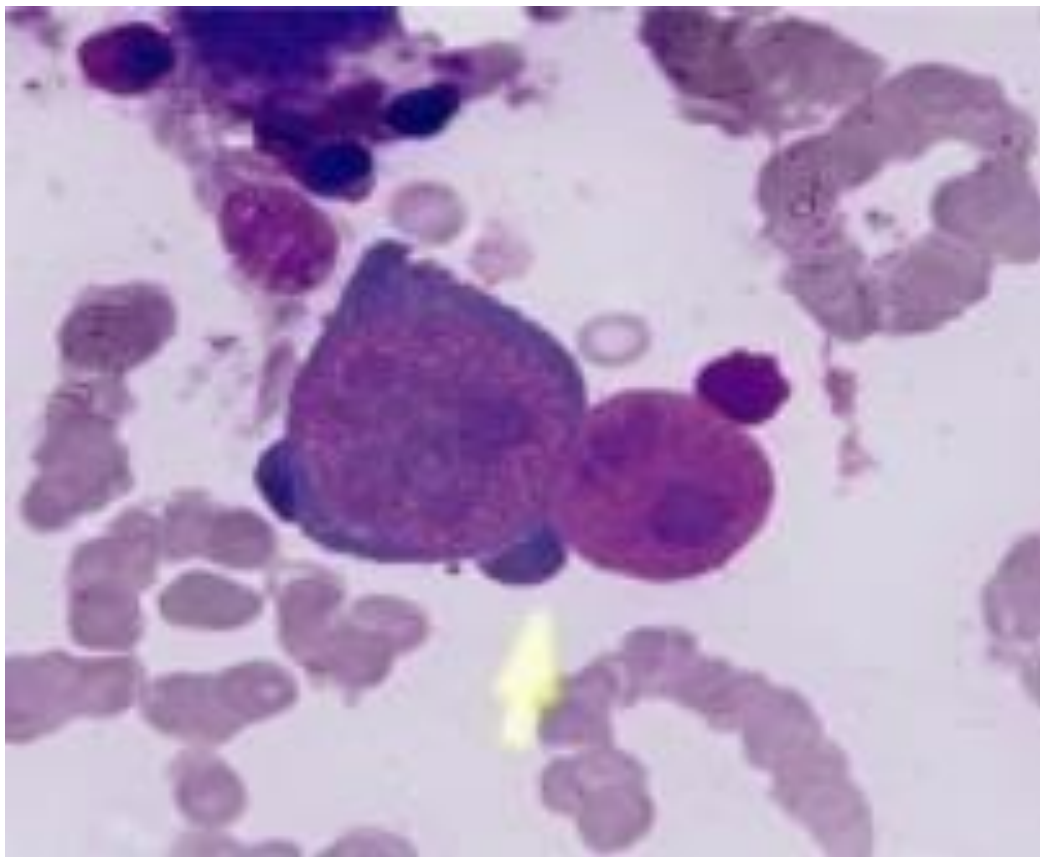


Figure 16 : Frottis de moelle osseuse montrant deux proerythroblastes géants [7]

Contrairement aux immunocompétents, Les patients présentant une immunodéficiência secondaire à des virus (VIH), des médicaments (chimiothérapie, médicaments immunosuppresseurs) ou une immunodéficiência congénitale ne peuvent pas développer une réponse anticorps contre le parvovirus. Cette immunodéficiência conduit à une infection persistante toxique pour les cellules souches érythroïdes et conduit à une érythroblastopénie chronique. Chez les femmes enceintes, le parvovirus peut être transmis au fœtus au milieu du trimestre et il est toxique pour les progéniteurs érythroïdes dans le foie fœtal, ce qui entraîne une érythroblastopénie sévère et une hydrops fœtale. [155]

Chez les patients immunocompétents, on peut confirmer le diagnostic d'une infection récente par le parvovirus B19 par la détection des IgM spécifiques par ELISA dans le sérum.[156]

Pour les patients immunodéprimés ou immunodéficients, le diagnostic sérologique n'est pas fiable en raison des modifications de la réponse humorale. Par conséquent, des méthodes de détection des particules virales ou de l'ADN viral sont nécessaires pour diagnostiquer une infection à B19. La détection de l'ADN viral par la technologie d'hybridation d'ADN ou PCR est utile pour ces patients. Les deux techniques peuvent être appliquées à une variété d'échantillons cliniques, y compris le sérum, le liquide amniotique, les tissus frais, la moelle osseuse et les tissus inclus en paraffine.[157] [158]

2.6. Médicaments provoquant une érythroblastopénie :

Au moins 50 médicaments et produits chimiques ont été associés à l'érythroblastopénie. La liste comprend un certain nombre de médicaments qui présentent une toxicité hématologique, tels que la diphénylhydantoïne, l'azathioprine et l'isoniazide, et d'autres avec un mécanisme à médiation IgG semble être la cause chez les patients recevant de la diphénylhydantoïne et de la rifampicine.

Tableau 6 : Médicaments pouvant entraîner la survenue d'une érythroblastopénie [12]

Médicament	Rapports multiples	Mécanisme étudié
Alemtuzumab		
Allopurinol	✓	
Ampicilline		
Azathioprine	✓	✓
Carbamazepine		
Cephalothin		
Cladribine		
Chlorpropamide	✓	
Chloroquine		
Clopidogrel		
Dapsone/pyriméthamine	✓	
Diphénylhydantoïne	✓	✓
Érythropoïétine <i>recombinante</i>	✓	✓
Œstrogène		
Fenoprofène	✓	
Fludarabine	✓	

Interferon-α	✓	
Isoniazide	✓	✓
Lamivudine	✓	
Leuprolide	✓	
Linezolid	✓	
Micafungine		
<i>Mycophénolate mofétil</i>	✓	
Pénicillamine	✓	
Phenylbutazone		
Procaïnamide	✓	
Ribavirine	✓	
Rifampicine		✓
Sulfasalazine	✓	
Sulindac		
Tacrolimus	✓	
Trimethoprim/sulfamethoxazole	✓	
Acide valproïque	✓	✓
Zidovudine	✓	

➤ **Isoniazide :**

Le nombre de rapports de cas démontrant une érythroblastopénie secondaire à un traitement antituberculeux est rare, mais l'isoniazide a été cité comme la cause fondamentale de l'érythroblastopénie dans tous les cas de traitement antituberculeux. Le principal effet indésirable de l'isoniazide est l'hépatotoxicité, et les effets secondaires hématologiques sont beaucoup moins fréquents. [159] La pathogénie et le mécanisme précis des anomalies hématologiques induites par l'isoniazide, y compris l'érythroblastopénie, ne sont pas entièrement clairs. Le phénomène immunologique, par exemple, la cytotoxicité ciblée par les lymphocytes, la perturbation ponctuelle de la synthèse de l'ADN, les dommages causés par les anticorps aux précurseurs des globules rouges ou à l'érythropoïétine, et la suppression toxique de la moelle osseuse sont les mécanismes postulés mentionnés dans la littérature. [160] Après l'initiation de l'isoniazide, un délai pouvant aller jusqu'à six mois avant que des anomalies hématologiques puissent se manifester, ce qui explique et soutient le phénomène immunologique de l'érythroblastopénie. [161]

➤ **Azathioprine :**

L'érythroblastopénie associée à l'AZA est une variante rare qui a été signalée pour la première fois chez deux patients en 1975. [162] Ce médicament est couramment prescrit chez les patients ayant subi une transplantation rénale, la sclérose systémique, l'hépatite auto-immune, le lupus érythémateux systémique avec lupus néphrétique et l'arthrite rhumatoïde. Les mécanismes impliqués dans le développement de l'EBP secondaire à l'AZA sont inconnus.

Cet événement indésirable pourrait se développer en raison de l'inhibition excessive de la synthèse de l'ADN ou de la toxicité cellulaire directe dans les précurseurs érythroïdes provoquée par le métabolite médicamenteux 6-thioguanine. [163]

➤ **Érythropoïétine recombinante :**

L'érythropoïétine humaine recombinante est le traitement standard de l'anémie liée à une maladie rénale chronique. Cependant depuis 1998, plus de 200 patients dans le monde atteints d'insuffisance rénale chronique traités de cette manière ont développé des anticorps neutralisants contre l'érythropoïétine, provoquant une érythroblastopénie. [164]

La physiopathologie d'une érythroblastopénie associée à l'érythropoïétine recombinante est complexe et semble multifactorielle. Le mécanisme physiopathologique présente une rupture de la tolérance immunologique entraînant une reconnaissance accrue de l'antigène par les lymphocytes T autoréactifs et une réponse anticorps médiée par les lymphocytes B chez les individus génétiquement sensibles. L'albumine humaine, utilisée dans les formulations anciennes de l'érythropoïétine recombinante, était moins immunogène en raison de son effet stabilisant sur les protéines, tandis que le polysorbate 80 et le tungstène dans les nouvelles formulations aident à des changements conformationnels dans la fraction protéique provoquant plus d'agrégation, conduisant à plus d'antigénicité. [165] Une érythroblastopénie acquise suite à l'utilisation de formulations de l'érythropoïétine recombinante doit être bien présente à l'esprit lors de la prise en charge des patients atteints d'anémie rénale et être évalué de manière approfondie.

Tableau 7 : Critères diagnostiques proposés pour l'érythroblastopénie induite par l'époétine [166]

Caractéristiques majeurs :

- **Traitement par époétine pendant au moins 3 semaines**
- **Baisse d'hémoglobine d'environ 0,1 g / dL / j sans transfusions ni besoin de transfusion d'environ 1 unité / semaine pour maintenir le taux d'hémoglobine stable**
- **Réticulocytes inférieurs à $10 \cdot 10^9 / L$**
- **Aucune baisse majeure de leucocytes et de plaquettes**

Caractéristiques mineures :

- **Réactions allergiques cutanées et systémiques**

Enquêtes de confirmation :

- **L'aspiration de moelle osseuse montre : <5% d'érythroblastes, avec évidence d'un bloc de maturation et une cellularité normale des autres lignées**
- **Le dosage du sérum montre la présence d'anticorps anti-érythropoïétine et la preuve de leur capacité de neutralisation**

2.7. D'autres étiologies des érythroblastopénies acquises

2.7.1. Une transplantation ABO incompatible

Puisque l'hérédité des antigènes des groupes sanguins est indépendante du complexe antigénique HLA, une incompatibilité ABO majeure entre le donneur et le receveur dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques est observée à environ 11,7- 28%. [167]

L'érythroblastopénie est l'une des principales complications de l'allogreffe ABO-incompatible.

L'érythroblastopénie post-transplantation de moelle osseuse survient chez environ 20% des patients qui reçoivent une greffe majeure ABO-incompatible, [168] et présente cliniquement une réticulocytopénie prolongée, une hypoplasie érythroïde sélective et une augmentation des besoins en transfusion de globules rouges.

Le mécanisme probable de ce phénomène est la présence d'isoagglutinines receveuses dirigées contre les antigènes ABH sur les globules rouges du donneur. Il existe relativement peu de données concernant l'expression de l'antigène ABH sur les cellules précurseurs érythroïdes humains. Une étude a démontré que seule une minorité de BFU-E était fortement positif (7%) aux anticorps anti-A, mais cette proportion augmenté lors de la différenciation en CFU-E (38%). [169]

Il y a aussi une autre hypothèse qui montre que l'érythroblastopénie après une greffe de moelle osseuse ABO-incompatible est due à la destruction immunitaire médiée par le complément des progéniteurs érythroïdes au-delà du stade de différenciation BFU-E. [170]

2.7.2. Grossesse

L'érythroblastopénie survenant pendant la grossesse est extrêmement rare mais il s'agit d'une entité clinique importante à reconnaître au cas où l'anémie ne répond pas aux hématiniques et une issue fœtale indésirable peut survenir si le taux d'hémoglobine n'est pas correctement contrôlé. [171] Un inhibiteur IgG de burst forming unit- érythroïdes (BFU-E) a été décrit au cours de la grossesse compliquée par une aplasie des globules rouges.

L'inhibiteur ne semble pas traverser le placenta. Les caractéristiques communes de l'érythroblastopénie pendant la grossesse comprennent l'apparition d'une anémie au début de la grossesse et un rétablissement rapide peu de temps après l'accouchement, l'érythroblastopénie peut survenir au cours de toute la grossesse et peut rechuter lors de grossesses ultérieures. [172]

L'érythroblastopénie de la grossesse semble être une entité clinique distincte avec un bon pronostic contrairement à l'érythroblastopénie préexistante sans rapport avec la grossesse et l'anémie aplasique de la grossesse. [173]

VI. Traitement

1. Anémie de Blackfan-Diamond

Depuis sa description initiale, il y a plus de 80 ans, l'anémie de Blackfan-Diamond a mis au défi les médecins et les scientifiques en raison de son évolution clinique variable et de sa réponse au traitement. De nombreuses thérapies ont été essayées au fil des ans avec des succès irréguliers et le pilier du traitement est resté la transfusion chronique de globules rouges, les corticostéroïdes et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

1.1. Corticothérapie

Les corticostéroïdes ont été les premiers médicaments à avoir prouvé leur efficacité chez les enfants atteints de l'ABD. [174] Les enfants qui se présentent à un âge plus avancé, qui ont une numération plaquettaire normale et qui ont des antécédents familiaux d'érythroblastopénie, réagissent mieux aux stéroïdes. Les enfants qui naissent prématurément ou qui présentent l'ABD à un âge plus jeune répondent mal aux stéroïdes. En général, la prednisone est administrée à raison de 2 mg/kg par jour en trois ou quatre doses fractionnées. Une réponse se produit chez environ deux tiers des patients qui reçoivent des stéroïdes. [66] On observe une récupération des réticulocytes dans un délai de 1 à 4 semaines, suivie d'une augmentation de l'hémoglobine. Une réponse adéquate est un taux d'Hb cible supérieur à 9 g/dL sans qu'il soit nécessaire de procéder à une transfusion. Une réponse significative devrait se produire dans les quelques semaines suivant le début de l'administration de fortes doses de

stéroïdes. Si une réponse, même partielle, n'a pas lieu dans les quatre semaines suivant le début de la corticothérapie, elle doit être considérée comme une défaillance stéroïdienne. Le sevrage des stéroïdes commence dès l'obtention d'une réponse partielle. Un régime de maintien à faible dose (0,5 à 1 mg/kg chaque jour ou un jour sur deux) peut être utilisé pour maintenir la rémission si elle ne compromet pas la croissance. Au final, les patients peuvent n'avoir besoin que de très faibles doses de prednisone, parfois seulement 2 à 3 fois par semaine. [174]

Différents schémas sont possibles, allant de patients se rétablissant rapidement et apparemment guéris à des patients réfractaires au traitement longtemps après une réponse initiale, en passant par des patients totalement insensibles aux stéroïdes. Ceux qui ne répondent pas aux stéroïdes doivent recommencer à recevoir des transfusions chroniques. Une deuxième tentative de traitement aux stéroïdes peut être effectuée 12 à 18 mois après la première absence de réponse. [175]

L'utilisation à long terme des stéroïdes est associée à une toxicité, qui comprend le retard de croissance, le faciès cushingoïde, l'hypertension, le diabète et la cataracte. Les patients traités avec des doses élevées de stéroïdes doivent recevoir un traitement prophylactique contre le *Pneumocystis jirovecii*. [174]

1.2. Transfusion des globules rouges

Elle est surtout utilisée chez les patients présentant des symptômes aigus et chez ceux qui sont réfractaires aux stéroïdes. La transfusion chronique de globules rouges est préférable à l'utilisation à long terme de stéroïdes à forte dose. La chélation du fer doit commencer tôt chez les patients nécessitant de fréquentes transfusions sanguines (généralement avant l'âge de deux ans ou chez ceux qui ont besoin de plus de 10 à 20 transfusions). L'objectif de l'hémoglobine est de 7 à 9 g/dL, qui doit être maintenu pour permettre une croissance et un développement sexuel normaux. L'espérance de vie médiane des enfants qui se soumettent aux transfusions de globules rouges et à la chélation du fer est de 30 à 40 ans, et encore moins pour ceux qui ne s'y soumettent pas. [174] [176]

1.3. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques est la seule thérapie curative pour l'ABD.

La dépendance à la transfusion reste l'indication numéro un pour la poursuite d'une greffe de cellules souches chez les patients atteints de l'ABD. [177] Les patients atteints de cette anémie peuvent bénéficier d'une greffe de cellules souches allogéniques de donneurs apparentés compatibles HLA ou d'un autre donneur. Les jeunes patients qui reçoivent une greffe de cellules souches allogéniques de donneurs apparentés compatibles pour l'ABD ont un taux de survie supérieur à 90 %. Depuis l'année 2000, les données montrent un taux de survie de 80 % avec une greffe de cellules souches allogéniques de donneur non apparenté. Des antécédents de transfusion chronique réduisent le succès de la greffe de cellules souches chez les patients ABD en raison d'une surcharge en fer sous-jacente. Une approche intensive doit être adoptée pour réduire la surcharge en fer après une greffe de cellules souches. [174]

1.4. Autres thérapies

Le traitement par l'interleukine-3, la méthylprednisolone à forte dose, la cyclosporine et d'autres agents immunosuppresseurs, l'induction de la prolactine par le métoclopramide n'ont pas eu beaucoup de succès. [174] Comme le gène RPS19 est présent dans 25% des cas de l'ABD, la thérapie génique peut s'avérer bénéfique chez les patients porteurs de la mutation, cela implique le remplacement de la copie normale du gène RPS19 pour débarrasser le patient des symptômes de l'ABD. [33] [178] Pour la thérapie génique, le système de vecteur viral est la méthode la plus courante, avec un taux de réussite et un profil de sécurité élevés. [179]

2. L'érythroblastopénie transitoire

Une transfusion de globules rouges peut être nécessaire chez les patients symptomatiques ne présentant pas de signes de rétablissement érythropoïétique. Les corticostéroïdes n'ont pas prouvé leur utilité pour accélérer la guérison. Bien qu'une étiologie à médiation immunitaire soit possible, l'érythroblastopénie transitoire de l'enfance n'est pas une indication connue pour le traitement par immunoglobulines intraveineuses. Le

rétablissement spontané se produit généralement dans un délai de 1 à 2 mois, mais peut se produire jusqu'à 12 mois après l'apparition de la maladie. [180]

3. Formes dysimmunitaires

Pour l'érythroblastopénie à médiation immune comme l'EBP avec leucémie de LGL, l'EBP associée à des tumeurs solides, ou secondaire réfractaire à d'autres traitements, ou l'érythroblastopénie secondaire à des troubles vasculaires auto-immuns ou du collagène le traitement de choix est l'immunosuppression et l'immunomodulation, dont, l'objectif du traitement est d'atteindre une concentration normale d'hémoglobine sans qu'il soit nécessaire de procéder à une transfusion. Une réponse partielle est l'obtention d'une indépendance transfusionnelle avec une concentration d'hémoglobine faible mais cliniquement acceptable.

3.1. Cyclosporine A

La cyclosporine est apparue comme le premier choix de traitement avec un taux de réponse allant jusqu'à 75%. [12] Elle est même efficace chez les patients qui ont échoué dans de nombreuses autres lignes de traitement. C'est un immunosuppresseur polypeptidique cyclique naturel qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec la prednisone pour un patient atteint d'érythroblastopénie. Une dose de départ raisonnable est de 6 mg/kg par jour (avec ou sans prednisone à 30 mg/jour) pour atteindre un niveau minimum de 150 à 250 ng/mL. Une fois que l'hémoglobine se normalise, une diminution progressive de la cyclosporine peut être envisagée, cependant, des doses d'entretien peuvent être nécessaires. Chez les patients traités à la cyclosporine, la rechute de l'érythroblastopénie s'est produite chez ceux qui n'ont pas diminué la dose du médicament. [181, 182]

3.2. Corticostéroïdes

La première série de patients atteints d'érythroblastopénie ayant reçu un traitement par stéroïdes a rapporté un taux de réponse de 37% avec une durée médiane de réponse à 2,5 semaines. Depuis, d'autres rapports ont enregistré un taux de réponse compris entre 30 et 60%. Le taux de rechute était aussi élevé que 80% chez les patients qui recevaient progressivement des stéroïdes. [25] La plupart des patients qui ont rechuté après l'arrêt des

stéroïdes ont de nouveau répondu au traitement immunosuppresseur. La meilleure réponse est survenue chez les patients ayant reçu des agents cytotoxiques avec des corticostéroïdes. [183]

3.3. Agents cytotoxiques

Les agents cytotoxiques ont été utilisés principalement chez les patients réfractaires à la cyclosporine. Le cyclophosphamide a été l'agent cytotoxique le plus étudié par rapport aux autres médicaments. Il est particulièrement efficace chez les patients souffrant d'érythroblastopénie induite par une leucémie à LGL. [184] [185]

Le cyclophosphamide ou le méthotrexate peuvent être utilisés en association avec des stéroïdes. Dès l'obtention d'une réponse hématologique, le médicament cytotoxique doit être diminué progressivement. Le traitement par la cyclophosphamide ne s'étend pas au-delà de six mois en raison du risque élevé de malignité secondaire dû à l'effet cumulatif de l'alkylant. Bien que le cyclophosphamide puisse induire des rémissions plus longues que la cyclosporine, les taux de rechute sont élevés après son arrêt. Un passage à la cyclosporine comme régime de maintien après avoir obtenu une réponse hématologique avec des médicaments cytotoxiques a été suggéré mais jamais testé dans un essai. [186] [187]

3.4. Globuline antithymocyte

La globuline antithymocyte, utilisée à la même dose que pour l'anémie aplastique (15 mg/kg par jour), a un taux de réponse de 50 % dans l'érythroblastopénie. Cependant, il s'agit d'une thérapie coûteuse et confinée qui nécessite une hospitalisation en raison d'une éventuelle réaction anaphylactique. [188]

3.5. Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal génétiquement modifié qui cible la molécule CD20 présente sur les cellules B matures, qui sont les précurseurs des plasmocytes producteurs d'autoanticorps. Le rituximab peut appauvrir sélectivement les lymphocytes B par des mécanismes tels que la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, la cytotoxicité à médiation du complément et l'inhibition de la prolifération cellulaire avec induction directe de l'apoptose des lymphocytes B. [189] Le rituximab s'est révélé utile dans

le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune primaire et de la thrombocytopénie et plusieurs rapports ont montré que l'érythroblastopénie était traitée avec succès par le rituximab chez les patients atteints de troubles lymphoprolifératifs à cellules B principalement constituées de LLC. [190] [191] [192]

3.6. Thymectomie

La résection chirurgicale des thymomes a été recommandée comme traitement initial de l'érythroblastopénie associée au thymome, avec un taux de réponse hématologique attendu de 25 à 30%. [193] Dans d'autres rapports, la résection du thymome en elle-même était efficace pour remettre l'anémie chez seulement un petit pourcentage de patients [194] et une fraction significative de patients a développé une EBP après une thymectomie. [195] Bien que la pathogenèse de l'EBP associée au thymome reste à élucider, il existe deux mécanismes potentiels, le thymome lui-même modifie le sous-ensemble et / ou les répertoires des lymphocytes T, conduisant à la production de clones de lymphocytes T auto agressifs, [196] ou une autre possibilité intéressante est que la thymectomie peut représenter un risque de développement de maladies auto-immunes systémiques au fil des ans. [197]

3.7. Autres thérapies

- Le tacrolimus assure une immunosuppression efficace, qui peut être utile dans la gestion de l'érythroblastopénie, cependant peu de rapports ont identifié le tacrolimus comme le médicament responsable de l'érythroblastopénie. [198]

- Le daclizumab, un anticorps monoclonal contre le récepteur de l'IL-2, est efficace chez environ 40 % des patients avec une érythroblastopénie. [199]

- Les immunoglobulines intraveineuses, l'échange de plasma et la greffe de cellules souches allogéniques sont d'autres modalités de traitement de l'érythroblastopénie à médiation immunitaire chez les adultes. [12]

Malgré quelques rapports de cas décrivant le succès de la splénectomie, des androgènes et de l'utilisation de l'érythropoïétine, ces modalités ne sont pas recommandées.

4. Parvovirus B19

Chaque patient avec un diagnostic d'érythroblastopénie doit subir un test de dépistage du parvovirus B19. Un diagnostic d'érythroblastopénie associée au parvovirus B19 est une indication d'immunoglobuline intraveineuse en tant que traitement spécifique et hautement efficace. Un traitement d'immunoglobuline intraveineuse à cet effet utilise la dose thérapeutique habituelle employée pour des troubles tels que le purpura thrombopénique immunitaire: 2 g / kg généralement répartis sur 5 jours (400 mg / kg / j).

[200] L'érythroblastopénie corrigée après un premier traitement d'immunoglobuline intraveineuse chez 93% des patients, mais environ un tiers a rechuté, avec un délai moyen de rechute de 4,3 mois. [24]

5. Érythroblastopénie causée par l'érythropoïétine recombinante

Il est rare de développer une érythroblastopénie due à des anticorps contre l'érythropoïétine recombinante. Quelques rapports ont suggéré de relancer l'érythropoïétine recombinante (par voie sous-cutanée ou intraveineuse) une fois qu'aucun anticorps n'est détectable dans le sang.

Cependant, cette approche doit être considérée comme à haut risque et a entraîné la récurrence de l'érythroblastopénie. [201] L'immunosuppression par la cyclosporine A (avec ou sans corticostéroïdes) est le premier choix comme traitement. [165]

6. Érythroblastopénie associée à une transplantation ABO incompatibles

La transplantation de cellules souches ABO incompatibles peut entraîner la production d'isohémagglutinines dirigées contre les antigènes des globules rouges du donneur également exprimés sur les précurseurs des globules rouges, ce qui conduit à l'érythroblastopénie. [168] Il existe une fréquence élevée de résolution spontanée, mais une assistance transfusionnelle prolongée peut être nécessaire. Si les isohémagglutinines anti-donneurs persistent plus de 2 mois après la transplantation, la probabilité de rémission spontanée serait faible. Les

approches adoptées pour atténuer ce problème comprennent l'ajustement du régime immunosuppresseur, la perfusion de leucocytes du donneur, l'échange de plasma et le traitement au rituximab. [202]

7. L'érythroblastopénie liée à la grossesse

En raison de la rareté de ce syndrome, il existe très peu d'expérience pour guider les recommandations de prise en charge. La plupart des patientes auront une résolution de l'EBP à la fin de la grossesse et pourront être soutenues par une transfusion si nécessaire, la prednisone a également été utilisée pour l'immunosuppression. [203]

La majorité des grossesses signalées aboutissent à un accouchement sans complication si l'anémie est contrôlée. [204] La cyclosporine et d'autres agents immunosuppresseurs peuvent avoir des effets significatifs sur le devenir fœtal et la morbidité maternelle et devraient probablement être évités. Le dépistage du parvovirus B19 et le traitement des patientes avec des résultats positifs sont possibles. [205]



CONCLUSION



L'érythroblastopénie est une maladie rare qui se traduit par une anémie secondaire à l'échec de l'érythropoïèse. L'érythroblastopénie doit être suspectée chez les patients ayant une anémie normocytaire normochrome isolée avec une réticulocytopénie marquée. La confirmation du diagnostic nécessite un examen de la moelle osseuse démontrant l'absence ou la quasiabsence d'érythroblastes dans une moelle par ailleurs normale. L'évaluation de l'érythroblastopénie acquise doit se concentrer sur l'identification des patients ayant des troubles lymphoprolifératifs ou une érythroblastopénie associée à des médicaments, à une infection par le parvovirus B19 ou à un thymome, pour lesquels une prise en charge spécifique est nécessaire. Pour les autres patients atteints d'érythroblastopénie primaire ou secondaire, le traitement de choix est l'immunosuppression avec ou sans corticostéroïdes.



RESUMES



RÉSUMÉ

Titre : La conduite à tenir devant une érythroblastopénie

Auteur : Boutaiyeb soukaina

Mots clés : érythroblastopénie , aplasie , anémie de blackfan-diamond , parvovirus 19

L'érythroblastopénie est un syndrome caractérisé par une grave anémie normochrome et normocytaire associée à une réticulocytopénie et à l'absence d'érythroblastes dans une moelle osseuse par ailleurs normale.

L'érythroblastopénie peut apparaître comme un trouble congénital ou se présenter comme un syndrome acquis. La forme acquise de l'érythroblastopénie se présente soit comme un trouble hématologique primaire en l'absence de toute autre maladie, ou secondaire à une infection à parvovirus, une maladie vasculaire du collagène, une leucémie, un lymphome, un thymome, des tumeurs solides, un traitement à l'érythropoïétine humaine recombinante (EPO) ou à d'autres médicaments, une greffe de cellules souches hématopoïétiques incompatibles ABO ou une grossesse.

L'érythroblastopénie peut être facilement diagnostiquée lorsque l'anémie isolée, en présence d'un nombre normal de globules blancs et de plaquettes, est associée à une moelle de cellularité normale dans laquelle il y a une absence presque totale d'érythroblastes.

L'approche thérapeutique de l'érythroblastopénie implique généralement une immunosuppression, mais des sous-types pathogènes spécifiques sont associés à des approches thérapeutiques spécifiques. La cyclosporine A, avec ou sans corticostéroïdes concomitants, semble être l'agent immunosuppresseur le plus efficace.

SUMMARY:

Title : how to behave against erythroblastopenia

Author: Boutaiyeb soukaina

Keywords: erythroblastopenia , aplasia , blackfan-diamond anemia , parvovirus 19

Erythroblastopenia is a syndrome characterized by severe normochromic and normocytic anemia associated with reticulocytopenia and the absence of erythroblasts in contrarily normal bone marrow.

Erythroblastopenia may expose as a congenital disorder or present as an acquired syndrome. The acquired form of erythroblastopenia presents either as a primary hematologic disorder in the absence of any other disease, or secondary to parvovirus infection, collagen vascular disease, leukemia, lymphoma, thymoma, solid tumors, treatment with recombinant human erythropoietin (EPO) or other drugs, ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplant or pregnancy.

Erythroblastopenia can be conveniently diagnosed when the isolated anemia, in the presence of normal white blood cell and platelet counts, is associated with a marrow of normal cellularity in which there is an almost complete absence of erythroblasts.

The therapeutic approach to erythroblastopenia generally implicate immunosuppression, but specific pathogenic subtypes are associated with specific therapeutic approaches. Cyclosporin A, with or without concomitant corticosteroids, appears to be the most effective immunosuppressive agent.

ملخص:

العنوان : الاجراءات التي يتم اتخاذها عند تشخيص قلة الارومات الحمر

الكاتب : سكينه بوطيب


الكلمات الاساسية: قلة الارومات الحمر، عدم تنسج، فقر دم بلاكفان دياموند، بارفو فيروس ب 19

قلة الارومات الحمر هي متلازمة تتميز بفقر الدم السوي الصبغي وسوي الخلايا الحاد المرتبط بقلة الكريات الحمر وغياب خلايا الدم الحمراء في نخاع العظم الطبيعي.


قد تنكشف قلة الارومات الحمر على أنها اضطراب خلقي أو تظهر كمتلازمة مكتسبة. يظهر الشكل المكتسب من قلة الارومات الحمر إما كاضطراب دموي أولي في غياب أي مرض آخر، أو ثانوي لعدوى الفيروس ب19، وأمراض الأوعية الدموية الكولاجينية ، وسرطان الدم ، وسرطان الغدد الليمفاوية ، وورم الغدة الصعترية ، والأورام الصلبة ، والعلاج بإريثروبويتين الإنسان المؤتلف (EPO) أو أدوية أخرى ، زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم غير المتوافقة مع ABO أو الحمل.

يمكن تشخيص قلة الارومات الحمر بسهولة عندما يرتبط فقر الدم المعزول ، في ظل وجود عدد طبيعي من خلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية ، بنخاع طبيعي حيث يوجد غياب شبه كامل للأرومات الحمراء.

النهج العلاجي لقلة الارومات الحمر ينطوي بشكل عام على تثبيط المناعة، لكن الأنواع الفرعية المسببة للمرض ترتبط بأساليب علاجية محددة. يبدو أن السيكلوسبورين أو مع أو بدون الكورتيكوستيرويدات المصاحبة، هو أكثر العوامل المثبطة للمناعة فعالية.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES



- [1]. Aguisa-Touré, A.-H., et al., *Anémie de Diamond-Blackfan*. Med Sci (Paris), 2009. **25**: p.69-76.
- [2]. Cho, A.R., et al., *Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia after thymectomy in a case of pure red cell aplasia associated with thymoma*. Korean J Lab Med, 2010. **30**(3): p.244-248.
- [3]. Fargo, J.H., et al., *Erythrocyte adenosine deaminase: diagnostic value for Diamond-Blackfan anaemia*. British journal of haematology, 2013. **160**(4): p. 547-554.
- [4]. Stephan, J.L., 95 - *Anémie*, in *Urgences Pédiatriques (Cinquième Édition)*, G. Chéron, Editor. 2018, Elsevier Masson: Paris. p. 717-727.e8.
- [5]. Dutt, S., et al., *Haploinsufficiency for ribosomal protein genes causes selective activation of p53 in human erythroid progenitor cells*. Blood, 2011. **117**(9): p. 2567-2576.
- [6]. Draptchinskaia, N., et al., *The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond- Blackfan anaemia*. Nature genetics, 1999. **21**(2): p. 169-175.
- [7]. Kurukulasuriya, A., et al., *Acquired Pure Red Cell Aplasia caused by Parvovirus B19 Infection following a Renal Transplant*. Sultan Qaboos University medical journal, 2011. **11**(2): p. 280-283.
- [8]. Lipton, J.M. and S.R. Ellis, *Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis*. Hematol Oncol Clin North Am, 2009. **23**(2): p. 261-82.
- [9]. Cheon, H., et al., *Advances in the Diagnosis and Treatment of Large Granular Lymphocytic Leukemia*. Curr Hematol Malig Rep, 2020. **15**(2): p. 103-112.

- [10]. Mourin, E., et al., *Erythroblastopenia*. Feuillet de Biologie, 2011. **52**: p. 5-9.
- [11]. Tounsi, H., et al., *Érythroblastopénie: nouvelle observation chez une patiente lupique traitée par mycophénolate mofétil*. La Revue de Médecine Interne, 2016. **37**: p. A114.
- [12]. Means, R.T., *Pure red cell aplasia*. Blood, 2016. **128**(21): p. 2504-2509.
- [13]. Hermine, O., et al., *HSP70 un régulateur de l'érythropoïèse qui détermine le destin des érythroblastes entre mort et différenciation*. Transfusion clinique et biologique, 2013. **20**(2): p. 144-147.
- [14]. Papayannopoulou, T. and A.R. Migliaccio, *Biology of erythropoiesis, erythroid differentiation, and maturation*, in *Hematology*. 2018, Elsevier. p. 297-320. e14.
- [15]. Koury, S.T., M.J. Koury, and M.C. Bondurant, *Morphological changes in erythroblasts during erythropoietin-induced terminal differentiation in vitro*. Exp Hematol, 1988. **16**(9): p. 758-763.
- [16]. Hu, J., et al., *Isolation and functional characterization of human erythroblasts at distinct stages: implications for understanding of normal and disordered erythropoiesis in vivo*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2013. **121**(16): p. 3246-3253.
- [17]. Hom, J., et al., *The erythroblastic island as an emerging paradigm in the anemia of inflammation*. Immunologic research, 2015. **63**(1-3): p. 75-89.
- [18]. Yeo, J.H., Y.W. Lam, and S.T. Fraser, *Cellular dynamics of mammalian red blood cell production in the erythroblastic island niche*. Biophysical reviews, 2019: p. 1-22.
- [19]. Debeljak, N. and A.J. Sytkowski, *Erythropoietin and erythropoiesis stimulating agents*. Drug Test Anal, 2012. **4**(11): p. 805-12.

- [20]. Mole, D.R. and P.J. Ratcliffe, *Erythropoietin: An Historical Overview of Physiology, Molecular Biology and Gene Regulation*, in *Textbook of Nephro-Endocrinology*. 2009, Elsevier. p. 1-18.
- [21]. Hermine, d.O. and M. Romet, *Parathormone et érythropoïèse*. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2011. **7**(1, Supplement 1): p. H5-H8.
- [22]. Chambellan, A., et al., *BPCO et érythropoïèse: interactions et conséquences*. *Revue des maladies respiratoires*, 2012. **29**(2): p. 213-231.
- [23]. Vlachaki, E., et al., *Pure red cell aplasia and lymphoproliferative disorders: an infrequent association*. *The Scientific World Journal*, 2012. **2012**.
- [24]. Crabol, Y., A. Berezne, and L. Mouthon, *Érythroblastopénies*. *EMC - Hématologie*, 2007. **2**: p. 1-9.
- [25]. Sawada, K., N. Fujishima, and M. Hirokawa, *Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment*. *British journal of haematology*, 2008. **142**(4): p. 505-514.
- [26]. Young, N.S., J.L. Abkowitz, and L. Luzzatto, *New insights into the pathophysiology of acquired cytopenias*. *ASH Education Program Book*, 2000. **2000**(1): p. 18-38.
- [27]. Caquet, R., *Hémoglobine (diagnostic des anémies)*, in *250 examens de laboratoire (Onzième Édition)*, R. Caquet, Editor. 2010, Elsevier Masson: Paris. p. 181-184.
- [28]. Dessypris, E. and J. Lipton, *Wintrobe's clinical hematology*. 2004, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- [29]. Josephs, H.W., *Anaemia of infancy and early childhood*. *Medicine*, 1936. **15**(3): p. 307-451.

- [30]. Diamond, L.K., *Hypoplastic anemia*. Am J Dis Child., 1938. **56**: p. 464.
- [31]. DIAMOND, L.K., D.M. ALLEN, and F.B. MAGILL, *Congenital (erythroid) hypoplastic anemia: a 25- year study*. American Journal of diseases of Children, 1961. **102**(3): p. 403-415.
- [32]. Gasser, C., *Aplastic anemia (chronic erythroblastophthisis) and cortisone*. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1951. **81**(50): p. 1241.
- [33]. Engidaye, G., M. Melku, and B. Enawgaw, *Diamond Blackfan anemia: genetics, pathogenesis, diagnosis and treatment*. EJIFCC, 2019. **30**(1): p. 67.
- [34]. Da Costa, L., et al., *Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience*. European Journal of Medical Genetics, 2018. **61**(11): p. 664-673.
- [35]. Ball, S., *Diamond blackfan anemia*. Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book, 2011. **2011**(1): p. 487-491.
- [36]. Fujiwara, T., *GATA transcription factors: basic principles and related human disorders*. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2017. **242**(2): p. 83-91.
- [37]. Narla, A. and B.L. Ebert, *Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **115**(16): p. 3196-3205.
- [38]. Vlachos, A., et al., *Clinical utility gene card for: Diamond–Blackfan anemia–update 2013*. European Journal of Human Genetics, 2013. **21**(10): p. 1187-1187.

- [39]. Farrar, J.E., et al., *Ribosomal protein gene deletions in Diamond-Blackfan anemia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2011. **118**(26): p. 6943-6951.
- [40]. Campagnoli, M.F., et al., *RPS19 mutations in patients with Diamond-Blackfan anemia*. Hum Mutat, 2008. **29**(7): p. 911-20.
- [41]. Devlin, E.E., et al., *A transgenic mouse model demonstrates a dominant negative effect of a point mutation in the RPS19 gene associated with Diamond-Blackfan anemia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **116**(15): p. 2826-2835.
- [42]. Choesmel, V., et al., *Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia*. Blood, 2007.**109**(3): p. 1275-1283.
- [43]. Robledo, S., et al., *The role of human ribosomal proteins in the maturation of rRNA and ribosome production*. Rna, 2008. **14**(9): p. 1918-1929.
- [44]. Ludwig, L.S., et al., *Altered translation of GATA1 in Diamond-Blackfan anemia*. Nature medicine, 2014. **20**(7): p. 748-753.
- [45]. Ribeil, J.-A., et al., *Hsp70 regulates erythropoiesis by preventing caspase-3-mediated cleavage of GATA-1*. Nature, 2007. **445**(7123): p. 102-105.
- [46]. Ellis, S.R., *Nucleolar stress in Diamond Blackfan anemia pathophysiology*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2014. **1842**(6): p. 765-768.
- [47]. Danilova, N. and H.T. Gazda, *Ribosomopathies: how a common root can cause a tree of pathologies*. Disease models & mechanisms, 2015. **8**(9): p. 1013-1026.

- [48]. Golomb, L., S. Volarevic, and M. Oren, *p53 and ribosome biogenesis stress: the essentials*. FEBS letters, 2014. **588**(16): p. 2571-2579.
- [49]. Xiong, X., et al., *Ribosomal protein S27-like and S27 interplay with p53-MDM2 axis as a target, a substrate and a regulator*. Oncogene, 2011. **30**(15): p. 1798-1811.
- [50]. Dai, M.-S., et al., *Ribosomal protein L23 activates p53 by inhibiting MDM2 function in response to ribosomal perturbation but not to translation inhibition*. Molecular and cellular biology, 2004. **24**(17): p. 7654-7668.
- [51]. Fumagalli, S., et al., *Absence of nucleolar disruption after impairment of 40S ribosome biogenesis reveals an rpL11-translation-dependent mechanism of p53 induction*. Nature cell biology, 2009. **11**(4): p. 501-508.
- [52]. Mauro, V.P. and G.M. Edelman, *The ribosome filter redux*. Cell Cycle, 2007. **6**(18): p. 2246-2251.
- [53]. Garçon, L., et al., *Ribosomal and hematopoietic defects in induced pluripotent stem cells derived from Diamond Blackfan anemia patients*. Blood, 2013. **122**(6): p. 912-921.
- [54]. Sankaran, V.G., et al., *Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia*. The Journal of clinical investigation, 2012. **122**(7): p. 2439-2443.
- [55]. Paolini, N.A., et al., *A Ribosomopathy Reveals Decoding Defective Ribosomes Driving Human Dysmorphism*. American journal of human genetics, 2017. **100**(3): p. 506-522.
- [56]. Gazda, H.T., et al., *Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond-Blackfan anemia*. American journal of human genetics, 2006. **79**(6): p. 1110-1118.

- [57]. Cmejla, R., et al., *Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia*. Hum Mutat, 2007. **28**(12): p. 1178-82.
- [58]. Chen, D., et al., *Ribosomal protein S7 as a novel modulator of p53-MDM2 interaction: binding to MDM2, stabilization of p53 protein, and activation of p53 function*. Oncogene, 2007. **26**(35): p. 5029-37.
- [59]. Farrar, J.E., et al., *Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond-Blackfan anemia*. Blood, 2008. **112**(5): p. 1582-92.
- [60]. Gazda, H.T., et al., *Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients*. Am J Hum Genet, 2008. **83**(6): p. 769- 80.
- [61]. Doherty, L., et al., *Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia*. American journal of human genetics, 2010. **86**(2): p. 222-228.
- [62]. Gazda, H.T., et al., *Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in diamond-blackfan anemia*. Human mutation, 2012. **33**(7): p. 1037-1044.
- [63]. Mirabello, L., et al., *Novel and known ribosomal causes of Diamond-Blackfan anaemia identified through comprehensive genomic characterisation*. J Med Genet, 2017. **54**(6): p. 417-425.
- [64]. Caiulo, A., et al., *Mapping the gene encoding the human erythroid transcriptional factor NFE1- GFI to Xp11.23*. Hum Genet, 1991. **86**(4): p. 388-90.
- [65]. Gripp, K.W., et al., *Diamond-Blackfan anemia with mandibulofacial dystostosis is heterogeneous, including the novel DBA genes TSR2 and RPS28*. American journal of medical genetics. Part A, 2014. **164A**(9): p. 2240-2249.

- [66]. Willig, T.N., et al., *Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI)*. *Pediatr Res*, 1999. **46**(5): p. 553-61.
- [67]. Campagnoli, M.F., et al., *Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature*. *Haematologica*, 2004. **89**(4): p. 480-9.
- [68]. Cmejla, R., et al., *Identification of mutations in the ribosomal protein L5 (RPL5) and ribosomal protein L11 (RPL11) genes in Czech patients with Diamond-Blackfan anemia*. *Hum Mutat*, 2009. **30**(3): p. 321-7.
- [69]. Clinton, C. and H.T. Gazda, *Diamond-Blackfan Anemia*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle
- [70]. Vlachos, A., et al., *Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference*. *British journal of haematology*, 2008. **142**(6): p. 859- 876.
- [71]. Sonoda, M., et al., *Atypical erythroblastosis in a patient with Diamond-Blackfan anemia who developed del(20q) myelodysplasia*. *Int J Hematol*, 2018. **108**(2): p. 228-231.
- [72]. Wlodarski, M.W., et al., *Recurring mutations in RPL15 are linked to hydrops fetalis and treatment independence in Diamond-Blackfan anemia*. *Haematologica*, 2018. **103**(6): p. 949-958.
- [73]. Bessler, M., et al., *Hematology of Infancy and Childhood*. 2015.

- [74]. Dianzani, I. and F. Loreni, *Diamond-Blackfan anemia: a ribosomal puzzle*. *Haematologica*, 2008. **93**(11): p. 1601-4.
- [75]. Bessler, M., et al., *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 2008.
- [76]. Lipton, J.M., et al., *Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry*. *Pediatr Blood Cancer*, 2006. **46**(5): p. 558-64.
- [77]. Lipton, J.M. and S.R. Ellis, *Diamond Blackfan anemia 2008-2009: broadening the scope of ribosome biogenesis disorders*. *Current opinion in pediatrics*, 2010. **22**(1): p. 12-19.
- [78]. Khincha, P.P. and S.A. Savage, *Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes*. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 2016. **21**(1): p. 57-65.
- [79]. Wang, W.C. and W.C. Mentzer, *Differentiation of transient erythroblastopenia of childhood from congenital hypoplastic anemia*. *The Journal of Pediatrics*, 1976. **88**(5): p. 784-789.
- [80]. Mehta, P.A. and J. Tolar, *Fanconi Anemia*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle
- [81]. Farooqui, S.M., S. Fazal, and M. Aziz, *Shwachman-Diamond Syndrome*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing
- [82]. Morel, A.S., et al., *Early neurological impairment and severe anemia in a newborn with Pearson syndrome*. *Eur J Pediatr*, 2009. **168**(3): p. 311-5.
- [83]. Alter, B.P., *Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007: p. 29-39.

- [84]. Hermanns, P., et al., *Consequences of mutations in the non-coding RMRP RNA in cartilage-hair hypoplasia*. Hum Mol Genet, 2005. **14**(23): p. 3723-40.
- [85]. Parekh, S., et al., *Chronic parvovirus infection and G6PD deficiency masquerading as Diamond- Blackfan anemia*. Am J Hematol, 2005. **79**(1): p. 54-7.
- [86]. Vlachos, A., et al., *Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry*. Blood, 2012. **119**(16): p. 3815-3819.
- [87]. Burns, R.A. and G.A. Woodward, *Transient Erythroblastopenia of Childhood: A Review for the Pediatric Emergency Medicine Physician*. Pediatr Emerg Care, 2019. **35**(3): p. 237-240.
- [88]. Gordon-Smith, E.C., *CHAPTER 13 - Aplastic anemia and pure red cell aplasia*, in *Blood and Bone Marrow Pathology (Second Edition)*, A. Porwit, J. McCullough, and W.N. Erber, Editors. 2011, Churchill Livingstone: Edinburgh. p. 213-224.
- [89]. van den Akker, M., Y. Dror, and I. Odame, *Transient erythroblastopenia of childhood is an underdiagnosed and self-limiting disease*. Acta Paediatrica, 2014. **103**(7): p. e288-e294.
- [90]. Ware, R.E. and T.R. Kinney, *Transient erythroblastopenia in the first year of life*. American journal of hematology, 1991. **37**(3): p. 156-158.
- [91]. Miller, R. and B. Berman, *Transient erythroblastopenia of childhood in infants < 6 months of age*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 1994. **16**(3): p. 246-248.
- [92]. Hellström Schmidt, S., U. Tedgård, and C.J. Pronk, *Breath-holding spells occur disproportionately more often in children with transient erythroblastopenia*. Acta Paediatrica, 2016. **105**(9): p. 1088-1093.

- [93]. Skeppner, G., A. Kreuger, and G. Elinder, *Transient erythroblastopenia of childhood: prospective study of 10 patients with special reference to viral infections*. Journal of pediatric hematology/oncology, 2002. **24**(4): p. 294-298.
- [94]. Geetha, D., et al., *Pure red cell aplasia caused by Parvovirus B19 infection in solid organ transplant recipients: a case report and review of literature*. Clinical transplantation, 2000. **14**(6): p. 586-591.
- [95]. Freedman, M.H., *Pure red cell aplasia in childhood and adolescence: pathogenesis and approaches to diagnosis*. British journal of haematology, 1993. **85**(2): p. 246-253.
- [96]. Gustavsson, P., et al., *Familial transient erythroblastopenia of childhood is associated with the chromosome 19q13. 2 region but not caused by mutations in coding sequences of the ribosomal protein S19 (RPS19) gene*. British journal of haematology, 2002. **119**(1): p. 261-264.
- [97]. Schinasi, D.A., E. Schapiro, and M. Shah, *Ectopic atrial tachycardia in an infant with transient erythroblastopenia of childhood*. Pediatric emergency care, 2011. **27**(7): p. 657-659.
- [98]. Michelson, A.D. and P.C. Marshall, *Transient neurological disorder associated with transient erythroblastopenia of childhood*. The American journal of pediatric hematology/oncology, 1987. **9**(2): p. 161-163.
- [99]. Chan, G., V. Kanwar, and J. Wilimas, *Transient erythroblastopenia of childhood associated with transient neurologic deficit: report of a case and review of the literature*. Journal of paediatrics and child health, 1998. **34**(3): p. 299-301.
- [100]. Cherrick, I., G. Karayalcin, and P. Lanzkowsky, *Transient erythroblastopenia of childhood. Prospective study of fifty patients*. The American journal of pediatric hematology/oncology, 1994. **16**(4): p. 320-324.

- [101]. Hanada, T., et al., *Childhood transient erythroblastopenia complicated by thrombocytopenia and neutropenia*. European journal of haematology, 1989. **42**(1): p. 77-80.
- [102]. Rogers, Z.R., et al., *Reduced neutrophil counts in children with transient erythroblastopenia of childhood*. The Journal of pediatrics, 1989. **115**(5): p. 746-748.
- [103]. Hays, T., P.A. Lane, and F. Shafer, *Transient erythroblastopenia of childhood: A review of 26 cases and reassessment of indications for bone marrow aspiration*. American Journal of Diseases of Children, 1989. **143**(5): p. 605-607.
- [104]. Choi, B.G. and W.H. Yoo, *Successful treatment of pure red cell aplasia with plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus*. Yonsei Med J, 2002. **43**(2): p. 274-8.
- [105]. Habib, G.S., W.R. Saliba, and P. Froom, *Pure red cell aplasia and lupus*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2002. **31**(4): p. 279-283.
- [106]. Tzioufas, A.G., et al., *Autoantibodies to human recombinant erythropoietin in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with anemia*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(12): p. 2212- 6.
- [107]. AK, D. and K. GM, *The T cell enigma in lupus*. Arthritis Rheum, 1996. **39**: p.23-33.
- [108]. Ganna, S., *The prevalence of anemia in rheumatoid arthritis*. Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition), 2014. **54**(4): p. 257-259.
- [109]. Mowat, A.G. *Hematologic abnormalities in rheumatoid arthritis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1972. Elsevier.

- [110]. DESSYPRIS, E.N., et al., *Rheumatoid arthritis and pure red cell aplasia*. *Annals of internal medicine*, 1984. **100**(2): p. 202-206.
- [111]. Nabhan, C. and S.T. Rosen, *Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review*. *Jama*, 2014. **312**(21): p. 2265-76.
- [112]. Awan, F.T. and J.C. Byrd, 99 - *Chronic Lymphocytic Leukemia*, in *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)*, J.E. Niederhuber, et al., Editors. 2020, Content Repository Only!: Philadelphia. p. 1850- 1871.e5.
- [113]. Zent, C.S., et al., *Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis*. *Leukemia & lymphoma*, 2009. **50**(8): p. 1261-1268.
- [114]. Yamada, O., et al., *Clonal T-cell proliferation causing pure red cell aplasia in chronic B-cell lymphocytic leukaemia: successful treatment with cyclosporine following in vitro abrogation of erythroid colony-suppressing activity*. *Br J Haematol*, 1998. **101**(2): p. 335-7.
- [115]. Mangan, K.F., G. Chikkappa, and P.C. Farley, *T gamma (T gamma) cells suppress growth of erythroid colony-forming units in vitro in the pure red cell aplasia of B-cell chronic lymphocytic leukemia*. *The Journal of clinical investigation*, 1982. **70**(6): p. 1148-1156.
- [116]. De Back, T.R., A.P. Kater, and S.H. Tonino, *Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a concise review and treatment recommendations*. *Expert Rev Hematol*, 2018. **11**(8): p. 613-624.
- [117]. Tsang, M. and S.A. Parikh, *A Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia*. *Current hematologic malignancy reports*, 2017. **12**(1): p. 29-38.

- [118]. Kyasa, M.J., et al., *Autoimmune cytopenia does not predict poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*. *Am J Hematol*, 2003. **74**(1): p. 1-
- [119]. Semenzato, G., et al., *The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. A heterogeneous disorder ranging from indolent to aggressive conditions*. *Cancer*, 1987. **60**(12): p.2971-8.
- [120]. Barilà, G., et al., *T cell large granular lymphocyte leukemia and chronic NK lymphocytosis*. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2019. **32**(3): p. 207-216.
- [121]. Zambello, R. and G. Semenzato, *Large granular lymphocyte disorders: new etiopathogenetic clues as a rationale for innovative therapeutic approaches*. *Haematologica*, 2009. **94**(10): p. 1341-1345.
- [122]. Qiu, Z.-Y., et al., *Pathophysiologic Mechanisms And Management Of Large Granular Lymphocytic Leukemia Associated Pure Red Cell Aplasia*. *OncoTargets and therapy*, 2019. **12**: p.8229-8240.
- [123]. Kwong, Y.L. and K.F. Wong, *Association of pure red cell aplasia with T large granular lymphocyte leukaemia*. *Journal of clinical pathology*, 1998. **51**(9): p. 672-675.
- [124]. Coutinho, J., et al., *Pure red cell aplasia associated to clonal CD8+ T-cell large granular lymphocytosis: dependence on cyclosporin A therapy*. *Acta haematologica*, 1998. **100**(4): p. 207- 210.
- [125]. Ergas, D., P. Resnitzky, and A. Berrebi, *Pure red blood cell aplasia associated with parvovirus B19 infection in large granular lymphocyte leukemia*. 1996.
- [126]. Young, N., et al., *Direct demonstration of the human parvovirus in erythroid progenitor cells infected in vitro*. *J Clin Invest*, 1984. **74**(6): p. 2024-32.

- [127]. Young, N.S., et al., *Characterization of a virus that causes transient aplastic crisis*. The Journal of clinical investigation, 1984. **73**(1): p. 224-230.
- [128]. Lacy, M.Q., P.J. Kurtin, and A. Tefferi, *Pure red cell aplasia: association with large granular lymphocyte leukemia and the prognostic value of cytogenetic abnormalities*. Blood, 1996. **87**(7): p. 3000-6.
- [129]. Abkowitz, J.L., et al., *Pure red cell aplasia: lymphocyte inhibition of erythropoiesis*. Br J Haematol, 1986. **63**(1): p. 59-67.
- [130]. Sieff, C., et al., *Changes in cell surface antigen expression during hemopoietic differentiation*. Blood, 1982. **60**(3): p. 703-13.
- [131]. Robinson, J., et al., *Expression of cell-surface HLA-DR, HLA-ABC and glycophorin during erythroid differentiation*. Nature, 1981. **289**(5793): p. 68-71.
- [132]. Handgretinger, R., et al., *Pure red-cell aplasia associated with clonal expansion of granular lymphocytes expressing killer-cell inhibitory receptors*. N Engl J Med, 1999. **340**(4): p. 278-84.
- [133]. Krantz, S.B., W.H. Moore, and S.D. Zaentz, *Studies on red cell aplasia. V. Presence of erythroblast cytotoxicity in G-globulin fraction of plasma*. J Clin Invest, 1973. **52**(2): p. 324-36.
- [134]. Koskela, H.L., et al., *Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2012. **366**(20): p. 1905-13.
- [135]. Rajala, H.L., et al., *The analysis of clonal diversity and therapy responses using STAT3 mutations as a molecular marker in large granular lymphocytic leukemia*. Haematologica, 2015. **100**(1): p. 91-9.

- [136]. Shvidel, L., et al., *Cytokine release by activated T-cells in large granular lymphocytic leukemia associated with autoimmune disorders*. Hematol J, 2002. **3**(1): p. 32-7.
- [137]. Lai, D.W., et al., *Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia and pure red cell aplasia associated with an occult large granular lymphocyte leukemia*. Leuk Res, 2008. **32**(5): p. 823-7.
- [138]. Mollaeian, A. and C. Haas, *A tale of autoimmunity: thymoma, thymectomy, and systemic lupus erythematosus*. Clinical rheumatology, 2020. **39**(7): p. 2227-2234.
- [139]. Thomas, C.R., C.D. Wright, and P.J. Loehrer, *Thymoma: State of the Art*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(7): p. 2280-2280.
- [140]. Fisch, P., R. Handgretinger, and H.E. Schaefer, *Pure red cell aplasia*. British journal of haematology, 2000. **111**(4): p. 1010-1022.
- [141]. Cossart, Y., et al., *Parvovirus-like particles in human sera*. The Lancet, 1975. **305**(7898): p.72-73.
- [142]. Summers, J., S. Jones, and M. Anderson, *Characterization of the genome of the agent of erythrocyte aplasia permits its classification as a human parvovirus*. Journal of General Virology, 1983. **64**(11): p. 2527-2532.
- [143]. Astell, C.R., et al., *B19 parvovirus; biochemical and molecular features*. Human parvovirus B, 1997. **19**: p. 16-41.
- [144]. Young, N.S. and K.E. Brown, *Parvovirus B19*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(6):p. 586-597.

- [145]. Brown, C.S., et al., *Assembly of empty capsids by using baculovirus recombinants expressing human parvovirus B19 structural proteins*. Journal of virology, 1991. **65**(5): p.2702-2706.
- [146]. Sol, N., et al., *Possible interactions between the NS-1 protein and tumor necrosis factor alpha pathways in erythroid cell apoptosis induced by human parvovirus B19*. Journal of virology, 1999. **73**(10): p. 8762-8770.
- [147]. Ozawa, K., G. Kurtzman, and N. Young, *Replication of the B19 parvovirus in human bone marrow cell cultures*. Science, 1986. **233**(4766): p. 883-886.
- [148]. Brown, K.E., S.M. Anderson, and N.S. Young, *Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus*. Science, 1993. **262**(5130): p. 114-117.
- [149]. Brown, K.E., et al., *Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen)*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(17): p. 1192-1196.
- [150]. Kurtzman, G., et al., *Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy*. N Engl J Med, 1989. **321**(8):p. 519-23.
- [151]. Anderson, M.J., et al., *Experimental parvoviral infection in humans*. J Infect Dis, 1985. **152**(2): p. 257-65.
- [152]. Young, N., *Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection*. Semin Hematol, 1988. **25**(2): p. 159-72.
- [153]. Brown, K.E. and N.S. Young, *Parvovirus B19 infection and hematopoiesis*. Blood Rev, 1995. **9**(3): p. 176-82.

- [154]. Srivastava, A., et al., *Parvovirus B19-induced perturbation of human megakaryocytopoiesis in vitro*. *Blood*, 1990. **76**(10): p. 1997-2004.
- [155]. Young, N.S. and K.E. Brown, *Parvovirus B19*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(6): p. 586-97.
- [156]. Anderson, L.J., et al., *Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay*. *Journal of clinical microbiology*, 1986. **24**(4): p. 522-526.
- [157]. Clewley, J.P., *Detection of human parvovirus using a molecularly cloned probe*. *J Med Virol*, 1985. **15**(2): p. 173-81.
- [158]. Koch, W.C. and S.P. Adler, *Detection of human parvovirus B19 DNA by using the polymerase chain reaction*. *J Clin Microbiol*, 1990. **28**(1): p. 65-9.
- [159]. Shukla, A., et al., *Pure red cell aplasia: a rare complication of isoniazid therapy*. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 2014. **30**(Suppl 1): p. 36-37.
- [160]. Azhar, W., F. Zaidi, and A. Hannan, *Isoniazid Induced Pure Red Blood Cell Aplasia*. *Cureus*, 2020.**12**(2): p. e71112-e71112.
- [161]. Loulergue, P., O. Mir, and R. Dhote, *Pure red blood cell aplasia and isoniazid use*. *Emerging infectious diseases*, 2007. **13**(9): p. 1427-1428.
- [162]. McGrath, B., et al., *Erythroid toxicity of azathioprine: Macrocytosis and selective marrow hypoplasia*. *QJM: An International Journal of Medicine*, 1975. **44**(1): p. 57-63.

- [163]. Connell, W.R., et al., *Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience*. Gut, 1993. **34**(8): p. 1081-1085.
- [164]. Verhelst, D., et al., *Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study*. The Lancet, 2004. **363**(9423): p. 1768-1771.
- [165]. Macdougall, I.C., et al., *Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights*. Kidney Int, 2012. **81**(8): p. 727-32.
- [166]. Casadevall, N., et al., *Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin- induced pure red cell aplasia*. Eur J Haematol, 2004. **73**(6): p. 389-96.
- [167]. Zhu, K.E., et al., *Clinical features and risk factors of pure red cell aplasia following major ABO- incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Hematology, 2007. **12**(2): p. 117-21.
- [168]. Aung, F.M., et al., *Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO- mismatched haematopoietic cell transplantation*. British journal of haematology, 2013. **160**(6): p. 798-805.
- [169]. Lee, J.H., et al., *Anti-A isoagglutinin as a risk factor for the development of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2000. **25**(2): p. 179-84.
- [170]. Sahovic, E.A., et al., *Case Report: Isoimmune Inhibition of Erythropoiesis Following ABO- Incompatible Bone Marrow Transplantation*. The American Journal of the Medical Sciences, 1991. **302**(6): p. 369-373.
- [171]. Majer, R.V. and P.J. Green, *Recurrent reversible pure red cell aplasia in pregnancy*. Clin Lab Haematol, 1988. **10**(1): p. 101-3.

- [172]. Aggarwal, S., *Reversible pure red cell aplasia of pregnancy: a therapeutic challenge*. Journal of obstetrics and gynaecology of India, 2013. **63**(2): p. 138-139.
- [173]. Oie, B.K., et al., *Hydrops foetalis in 3 infants of a mother with acquired chronic pure red cell aplasia: transitory red cell aplasia in 1 of the infants*. Scand J Haematol, 1984. **33**(5): p. 466-70.
- [174]. Vlachos, A. and E. Muir, *How I treat Diamond-Blackfan anemia*. Blood, 2010. **116**(19): p. 3715- 3723.
- [175]. Janov, A.J., et al., *Diamond-Blackfan anemia. Natural history and sequelae of treatment*. Medicine (Baltimore), 1996. **75**(2): p. 77-8.
- [176]. Hoffbrand, A.V., A. Taher, and M.D. Cappellini, *How I treat transfusional iron overload*. Blood, 2012. **120**(18): p. 3657-69.
- [177]. Roy, V., et al., *Bone marrow transplantation for diamond-blackfan anemia*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(8): p. 600-8.
- [178]. Li, H., H.F. Lodish, and C.A. Sieff, *Critical Issues in Diamond-Blackfan Anemia and Prospects for Novel Treatment*. Hematol Oncol Clin North Am, 2018. **32**(4): p. 701-712.
- [179]. Aspesi, A., C. Borsotti, and A. Follenzi, *Emerging Therapeutic Approaches for Diamond Blackfan Anemia*. Current gene therapy, 2018. **18**(6): p. 327-335.
- [180]. Gerrits, G.P., et al., *Transient erythroblastopenia of childhood. A review of 22 cases*. Eur J Pediatr, 1984. **142**(4): p. 266-70.
- [181]. Tötterman, T.H., et al., *Treatment of pure red-cell aplasia and aplastic anaemia with ciclosporin: long-term clinical effects*. Eur J Haematol, 1989. **42**(2): p. 126-33.

- [182]. Hirokawa, M., et al., *Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group*. Br J Haematol, 2015. **169**(6): p. 879-86.
- [183]. Clark, D.A., E.N. Dessypris, and S.B. Krantz, *Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients*. Blood, 1984. **63**(2): p. 277-86.
- [184]. Go, R.S., et al., *Acquired pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disease of granular T lymphocytes*. Blood, 2001. **98**(2): p. 483-5.
- [185]. Yamada, O., H. Mizoguchi, and K. Oshimi, *Cyclophosphamide therapy for pure red cell aplasia associated with granular lymphocyte-proliferative disorders*. Br J Haematol, 1997. **97**(2): p. 392-9.
- [186]. Zaentz, S.D., S.B. Krantz, and E.B. Brown, *Studies on pure red cell aplasia. Maintenance therapy with immunosuppressive drugs*. Br J Haematol, 1976. **32**(1): p. 47-54.
- [187]. Firkin, F.C. and D. Maher, *Cytotoxic immunosuppressive drug treatment strategy in pure red cell aplasia*. Eur J Haematol, 1988. **41**(3): p. 212-7.
- [188]. Abkowitz, J.L., et al., *Pure red cell aplasia: response to therapy with anti-thymocyte globulin*. Am J Hematol, 1986. **23**(4): p. 363-71.
- [189]. Smith, M.R., *Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance*. Oncogene, 2003. **22**(47): p. 7359-68.
- [190]. Battle, M., et al., *Successful response to rituximab in a patient with pure red cell aplasia complicating chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol, 2002. **118**(4): p. 1192-3.

- [191]. Narra, K., et al., *Pure red cell aplasia in B-cell lymphoproliferative disorder treated with rituximab: report of two cases and review of the literature*. Leuk Res, 2006. **30**(1): p. 109-14.
- [192]. Pantelidou, D., et al., *Anti-CD20 monoclonal antibody rituximab for the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia-associated pure red cell aplasia*. Hematol J, 2004. **5**(6): p. 546-7.
- [193]. Zeok, J.V., et al., *The role of thymectomy in red cell aplasia*. Ann Thorac Surg, 1979. **28**(3): p. 257- 60.
- [194]. Thompson, C.A. and D.P. Steensma, *Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience*. Br J Haematol, 2006. **135**(3):p. 405-7.
- [195]. Suzuki, S., et al., *Initial predictors of development of pure red cell aplasia in myasthenia gravis after thymectomy*. Clin Neurol Neurosurg, 2003. **106**(1): p. 16-8.
- [196]. Hoffacker, V., et al., *Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease*. Blood, 2000. **96**(12): p. 3872-9.
- [197]. Gerli, R., et al., *Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis*. J Allergy Clin Immunol, 1999. **103**(5 Pt 1): p. 865-72.
- [198]. Yoshida, S., et al., *Effect of tacrolimus in a patient with pure red-cell aplasia*. Clin Lab Haematol, 2005. **27**(1): p. 67-9.
- [199]. Sloand, E.M., et al., *Brief communication: Successful treatment of pure red-cell aplasia with an anti-interleukin-2 receptor antibody (daclizumab)*. Ann Intern Med, 2006. **144**(3): p.181-5.

- [200]. Frickhofen, N., et al., *Parvovirus B19 as a cause of acquired chronic pure red cell aplasia*. Br J Haematol, 1994. **87**(4): p. 818-24.
- [201]. Shimizu, H., et al., *Pure red cell aplasia induced only by intravenous administration of recombinant human erythropoietin*. Acta Haematol, 2011. **126**(2): p. 114-8.
- [202]. Worel, N., *ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Transfus Med Hemother, 2016. **43**(1): p. 3-12.
- [203]. Choudry, M.A., B.K. Moffett, and D.A. Laber, *Pure red-cell aplasia secondary to pregnancy, characterization of a syndrome*. Ann Hematol, 2007. **86**(4): p. 233-7.
- [204]. Kashyap, R. and M. Pradhan, *Maternal and fetal outcome in pregnancy-associated pure red cell aplasia*. J Obstet Gynaecol, 2010. **30**(7): p. 733-4.
- [205]. Moussa, M. and M.F. Hassan, *Newly diagnosed adult-onset Still's disease with pure red cell aplasia in pregnancy*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **290**(1): p. 195-8.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتألاً أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



رقم الأطروحة: 23

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021

الاجراءات التي يتم اتخاذها عند تشخيص قلة الارومات الحمر

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيدة سكينه بوطيب
المزداة في 14 أبريل 1995 باليوسفية

لنييل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: قلة الارومات الحمر، عدم تنسج، فقر دم بلاكفان دياموند، بارفو فيروس ب 19

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد أناس الجعيدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي