

# Cytopénies-Aplasies médullaires

**Dr.F.Kacha**

**Année universitaire 2018/2019**

# **Plan**

**I-Définitions**

**II-Mécanismes des cytopénies**

**III-Aplasie médullaire**

**1/Définition**

**2/Épidémiologie**

**3/Rappel histo physiologique**

**4/Physiopathologie**

**5/Diagnostic positif**

**6/Diagnostic de gravité**

**7/Les aplasies médullaires acquises**

**8/Les aplasies médullaires congénitales**

**9/Traitement**

# I-Définitions:

Diminution des 3 paramètres de l'hémogramme :

- \* anémie : hémoglobine < 13 g/dL (homme) ou < 12g/dL (femme),
- \* leucopénie : leucocytes < 4000/mm<sup>3</sup> et/ou avec neutropénie (< 1500/mm<sup>3</sup>)
- \* thrombopénie: plaquettes < 150000/mm<sup>3</sup>

La diminution de ces 3 lignées peut être modérée ou sévère, parallèle ou dissociée, prédominant sur une ou deux ou les trois d'entre elles

**Les signes biologiques de gravité sont les mêmes que pour une aplasie médullaire :**

**Neutrophiles < 500/ mm<sup>3</sup>**

**Plaquettes < 20000 / mm<sup>3</sup>**

**Réticulocytes < 20000 / mm<sup>3</sup>**

## II-Mécanisme des cytopénies:

- une origine soit **centrale** soit **périphérique**: taux de réticulocytes
  
- Etude du frottis sanguin:
  - ✓ Recherche de blastes : évoqueront une leucémie aiguë ou une myélodysplasie,
  - ✓ Recherche de lymphocytes anormaux
  - ✓ Myélémie ou érythromyélemie
  - ✓ Anomalies des rouges : dacryocytes= signe de myélofibrose et/ou de splénomégalie et/ou d'anémie très sévère,
  - ✓ Recherche de schizocytes : associés à une macrocytose ils sont signe de carence en vit B12 ou en folates, sinon leur présence oriente vers une micro-angiopathie thrombotique.
  
- Myélogramme sera envisagée en fonction de la situation clinique et des résultats de l'hémogramme.
- La biopsie osseuse peut s'imposer.

# A/Pancytopenie périphériques:

- **Taux de réticulocytes normal ou élevé (> 120000)**
- **Mécanismes: destruction extra médullaire et/ou séquestration extra médullaire**
- **1. HYPERSPLÉNISME: CAUSE PRINCIPALE**
- ✓ **Splénomégalies fébriles:  
Infections bactériennes, virales, ou parasitaires.**
- ✓ **Activation macrophagique (au cours des déficits immunitaires primitifs ou acquis)**
- ✓ **Splénomégalie des maladies de système**
- ✓ **LEAD, polyarthrite rhumatoïde,...**

# A/Pancytopenie périphériques:

## ➤ 2-Splénomégalie d'hypertension portale

- ✓ Lésion pré-hépatique (thrombose splénique ou portale)
- ✓ Lésion intra-hépatique : cirrhose quelle qu'en soit la cause
- ✓ Lésion post-hépatique : thrombose sus hépatique (Budd-Chiari)

## ➤ 3- maladies de surcharge :

- ✓ Gaucher
- ✓ Niemann Pick

## ➤ 4-Splénomégalie des maladies hématologiques :

- ✓ Pathologies myéloïdes : LMC, SMC, LMMC, LA monoblastiques.
- ✓ Pathologies lymphoïdes : LAL, LLC, LNH (tous types), M de Hodgkin

## B/Pancytopénies centrales:

➤ **Nombre de réticulocytes normal ou diminué (< 120000)**

➤ **1. APLASIE MÉDULLAIRE = INSUFFISANCE MÉDULLAIRE QUANTITATIVE**

✓ **anémies carencielles (vit B12, folates) = anémies mégaloblastiques**

✓ **syndromes myélodysplasiques**

➤ **2. DYSPLASIE = INSUFFISANCE MÉDULLAIRE QUALITATIVE:**

**La moelle est souvent richement cellulaire:**

✓ **Syndromes myélodysplasiques**

✓ **Anémies carencielles (B9, B12 carencielles)**

✓ **Effets secondaires des toxiques (chimiothérapies ou autres)**

## B/Pancytopénies centrales:

### ➤ **3-Envahissement médullaire:**

➤ La moelle est souvent richement cellulaire.

➤ Toutes les maladies hématologiques pouvant infiltrer la MO  
leucémies aiguës, myélome, lymphomes,

➤ Métastases de tumeurs solides (cancers du sein, rein,  
prostate, poumon, thyroïde)

➤ **4- myélofibrose: primitive ou secondaire**



# insuffisance médullaire

## Causes centrales

## causes périphériques

hypersplénisme; PTI+anémie

À moelle osseuse riche

A moelle osseuse pauvre

### ❖ anomalies quantitatives

- Infiltration médullaire par des cellules extra hématologique (meta osseuse )
- Infiltration par des cellule hématologique = LA +++

### ❖ Anomalies qualitatives :

- carence en FAP (évolution , la sévérité , trouble neurologique .....)
- Syndrome myélodysplasique (âge )

aplasie médullaire acquise :+++

## III-L 'Aplasia médullaire (AM):

### Définition:

L'AM est une *insuffisance médullaire quantitative*, suite à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, *sans prolifération cellulaire anormale* ou *fibrose*

Elle est très souvent acquise (> 95 % des cas chez l'adulte), et beaucoup plus rarement de nature constitutionnelle (à évoquer surtout chez l'enfant et l'adolescent et qui s'accompagne parfois de *syndromes malformatifs*)

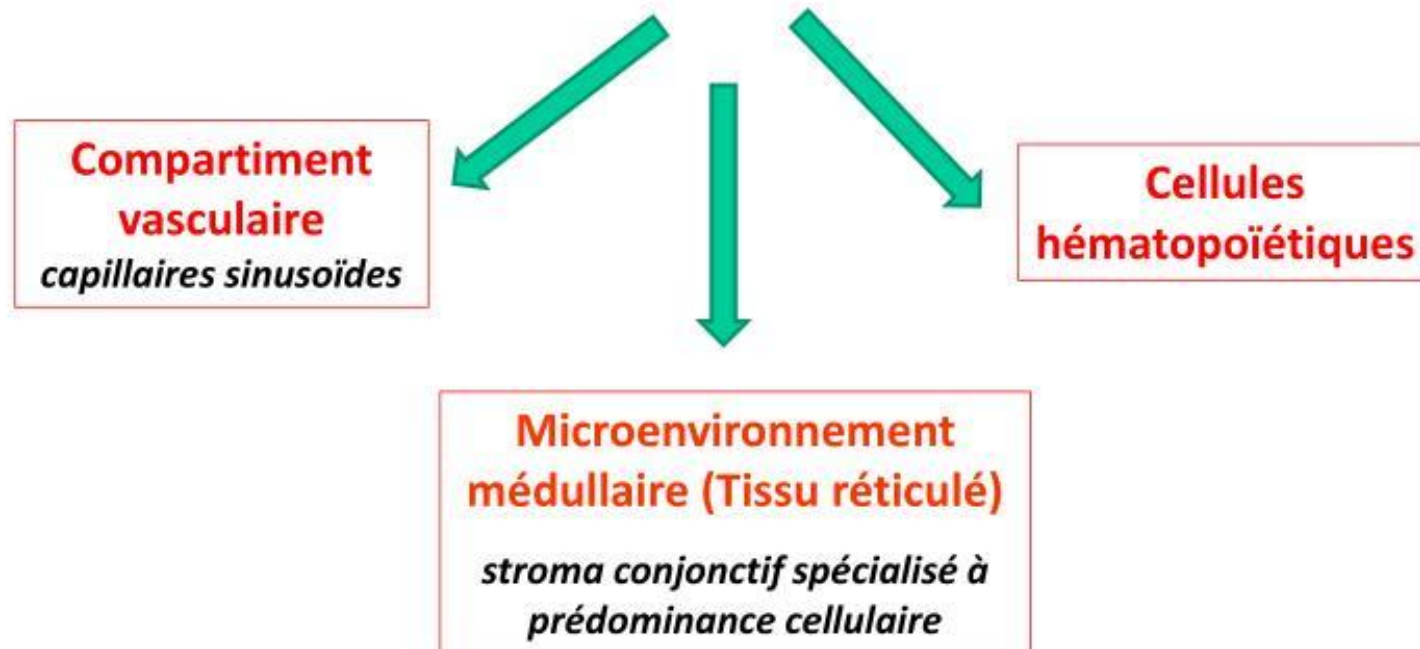
## 1/Epidémiologie:

- **L'AM est une maladie rare dont l'incidence est de moins de dix cas par million et par an, ce qui représente vingt fois moins que le myélome multiple et dix fois moins que les leucémies aiguës.**
- **la maladie est plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique.**

## 2/Rappel histo- physiologique:

### III - Structure histologique

3 éléments constitutifs



## LE STROMA = MICRO-ENVIRONNEMENT MEDULLAIRE

### DEFINITION :

tissus de soutien  
des cellules de  
l'hématopoïèse

### MECANISMES d'ACTION :

#### CONTACTS DIRECTS

*Protéines d'adhésion*

#### FACTEURS DIFFUSIBLES

*Cytokines*

### RÔLES +++

SOUTIEN

SURVIE

AUTORENOUVELLEMENT

PROLIFERATION

DIFFERENCIATION

### CELLULES

non hématopoïétiques

Musculaires lisses

Endothéliales

Adipocytes

Macrophages

Fibroblastes

### Matrice

ExtraCellulaire :

Collagène

Laminine

Fibronectine

Protéoglycanes

## 3/Physiopathologie:

❖ 3 mécanismes sont envisagés dans la genèse de cette insuffisance médullaire :

✓ **un déficit intrinsèque de la cellule-souche hématopoïétique :**

Il constitue la cause principale, voire exclusive, des AM constitutionnelles

✓ **un déficit du micro-environnement médullaire :**

Son rôle est vraisemblablement minime dans les AM acquises et constitutionnelles

✓ **un déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire :**

Il constitue le mécanisme prépondérant dans les AM acquises et n'a pas de rôle démontré dans les aplasies constitutionnelles

## 4/Diagnostic positif:

### a/Circonstances de découverte

- Découverte fortuite sur un hémogramme prescrit dans un autre contexte
- Découverte sur un hémogramme prescrit en raison de signes cliniques évoquant une cytopénie : syndrome anémique, syndrome infectieux ,syndrome hémorragique

## 4/Diagnostic positif:

### b/ Examen clinique:

- L'interrogatoire et l'examen physique recherchent des signes en faveur d'un syndrome d'insuffisance médullaire= signes d'insuffisance sanguine globale ou dissociée :

❖ syndrome anémique

❖ syndrome infectieux

❖ syndrome hémorragique

- L'examen clinique ne révèle pas de syndrome tumorale (ni adénopathies, ni hépatomégalie, ni splénomégalie)+++



## 4/Diagnostic positif:

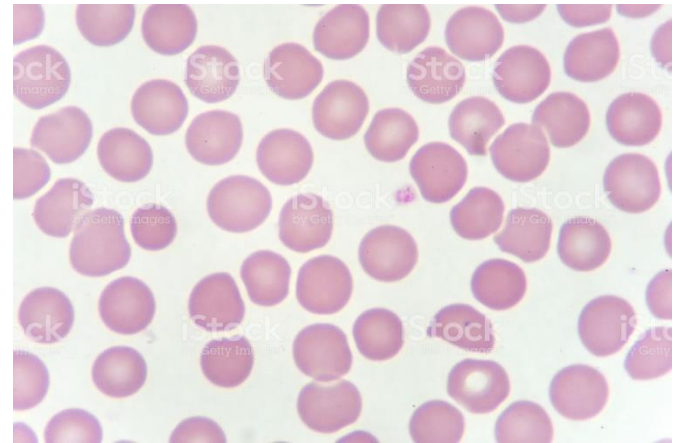
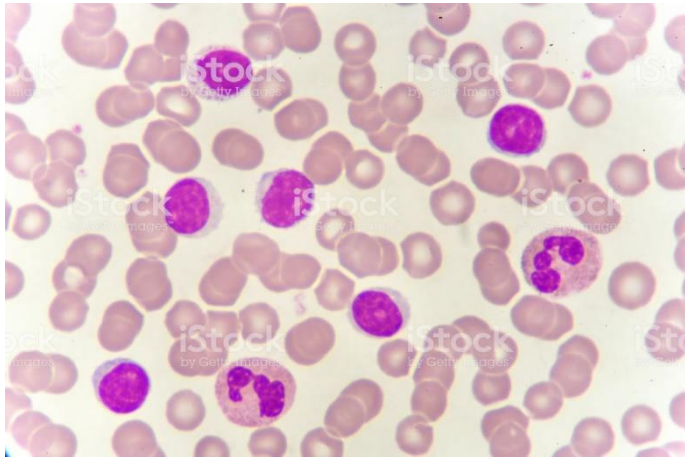
### c/ Examens complémentaires:

- L'AM comporte par définition une atteinte des 3 lignées sanguines.
- L'hémogramme montre une pancytopenie définie par l'association :
- d'une anémie arégénérative, normochrome, macrocytaire ou normocytaire
- un taux bas de réticulocytes témoignant de la nature centrale de l'anémie,
- d'une neutropénie : polynucléaires neutrophiles ( $< 1\,500/\text{mm}^3$ )
- d'une thrombopénie : plaquettes  $< 150\,000/\text{mm}^3$

## 4/Diagnostic positif:

### c/ Examens complémentaires:

- Frottis pauvre en cellules et en plaquettes
- le frottis sanguin montre l'absence de cellules anormales
- La PMO est pauvre voir désertique

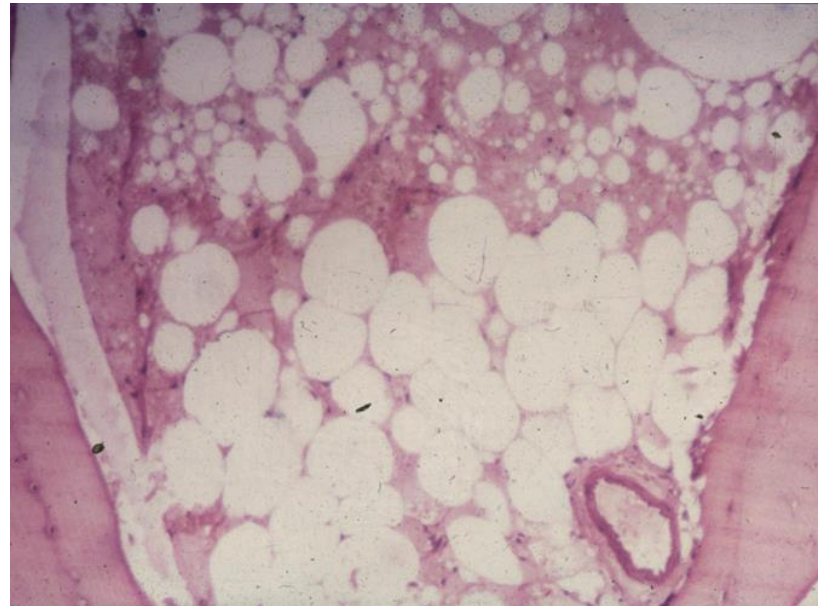
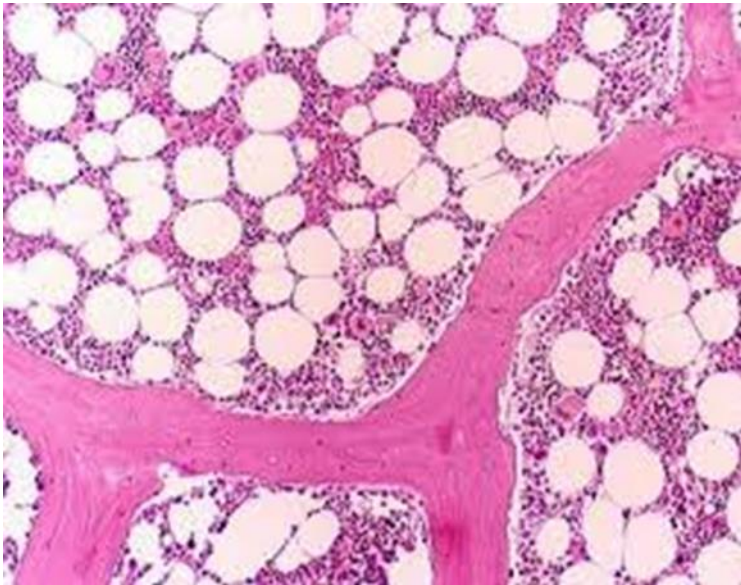


## 4/Diagnostic positif:

### c/Examens complémentaires:

#### ❖ La biopsie ostéoméduillaire(BOM/PBO):

- C'est l'examen diagnostique de certitude de l'AM.
- La moelle est hypoplasique, sans infiltration tumorale et sans myélofibrose



## 5/Diagnostic de gravité:

### Evaluation du degré de sévérité:

- **Les éléments de sévérité cliniques d'une pancytopénie :**
- **Existence de manifestations cliniques de la mauvaise tolérance de l'anémie**
- **manifestations infectieuses**
- **l'existence de signes de gravité de la thrombopénie (purpura cutané extensif, bulles hémorragiques buccales, hémorragies rétiniennes).**

## 5/Diagnostic de gravité: Evaluation du degré de sévérité:

- **Biologiques +++**
- **Aplasia sévère (Index de Camitta) :**
- **présence de 2 ou 3 des critères suivants :**
  - **une thrombopénie  $< 20 \times 10^9/L$ ,**
  - **une neutropénie  $< 0,5 \times 10^9/L$ ,**
  - **une réticulocytopenie  $< 20 \times 10^9/L$  ;**
- **Aplasia très sévère (European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT) :**
- **critères identiques à ceux de l'aplasia sévère mais avec une neutropénie  $< 0,2 \times 10^9/L$ .**

## 6/Diagnostic étiologique:

- L'interrogatoire permet parfois une première orientation étiologique :
- mode d'apparition aiguë ou chronique des symptômes d'insuffisance médullaire ;
- de la profession, du terrain, des expositions toxiques professionnelles ou accidentelles.
- des antécédents hématologiques
- des antécédents néoplasiques
- de prises médicamenteuses anciennes ou récentes
- d'antécédents hépatiques et infectieux
- de l'examen clinique : phénotype associé à une forme constitutionnelle, syndrome dysmorphique.

## 7/Les AM acquises:

Le déficit peut être lié à :

- des agents toxiques :
  - médicamenteux
  - des infections virales (parvovirus B19...) ;
  - une grossesse?.....
- **L'AM peut être révélatrice d'une maladie de Marchifava-Micheli ou hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) (forme aplasique)**
- **Les aplasies idiopathiques sont les plus fréquentes (60 % des cas) ,Le diagnostic est retenu après avoir éliminé toutes les causes connues d'AM, elles sont de nature auto-immune.**

## 7/Les AM acquises:

L'HPN est une maladie **rare acquise**, clonale de la cellule-souche hématopoïétique qui associe:

- une anémie hémolytique chronique
- des épisodes d'hémoglobinurie, en particulier nocturnes.
- peut aussi prendre la forme d'une pancytopenie avec hypoplasie ou AM (HPN dans sa forme aplasante).
- L'évolution peut être marquée par des complications thrombotiques sévères veineuses et artérielles (en particulier syndrome de BuddChiari)
- La cytométrie en flux permet le diagnostic.



## 8/Les aplasies médullaires congénitales:

- Aplasie de fanconi associe :
  - ✓ Facies particulier: triangulaire ,petit yeux bridés , hypertélorisme
  - ✓ Taches cutanées dites café au lait
  - ✓ Syndrome malformatif:retard staturo pondéral, reins en fer à cheval, doigt ou orteil surnuméraire,.....
  - ✓ Aplasie médullaire



## 9/ Traitement:

### Buts:

- Améliorer la survie des patients et de réduire les complications liées à l'anémie, complications infectieuses et hémorragiques
- Améliorer la qualité de vie ;
- Limiter au maximum les effets indésirables du traitement.

# 1/Traitement symptomatique: mesures générales:

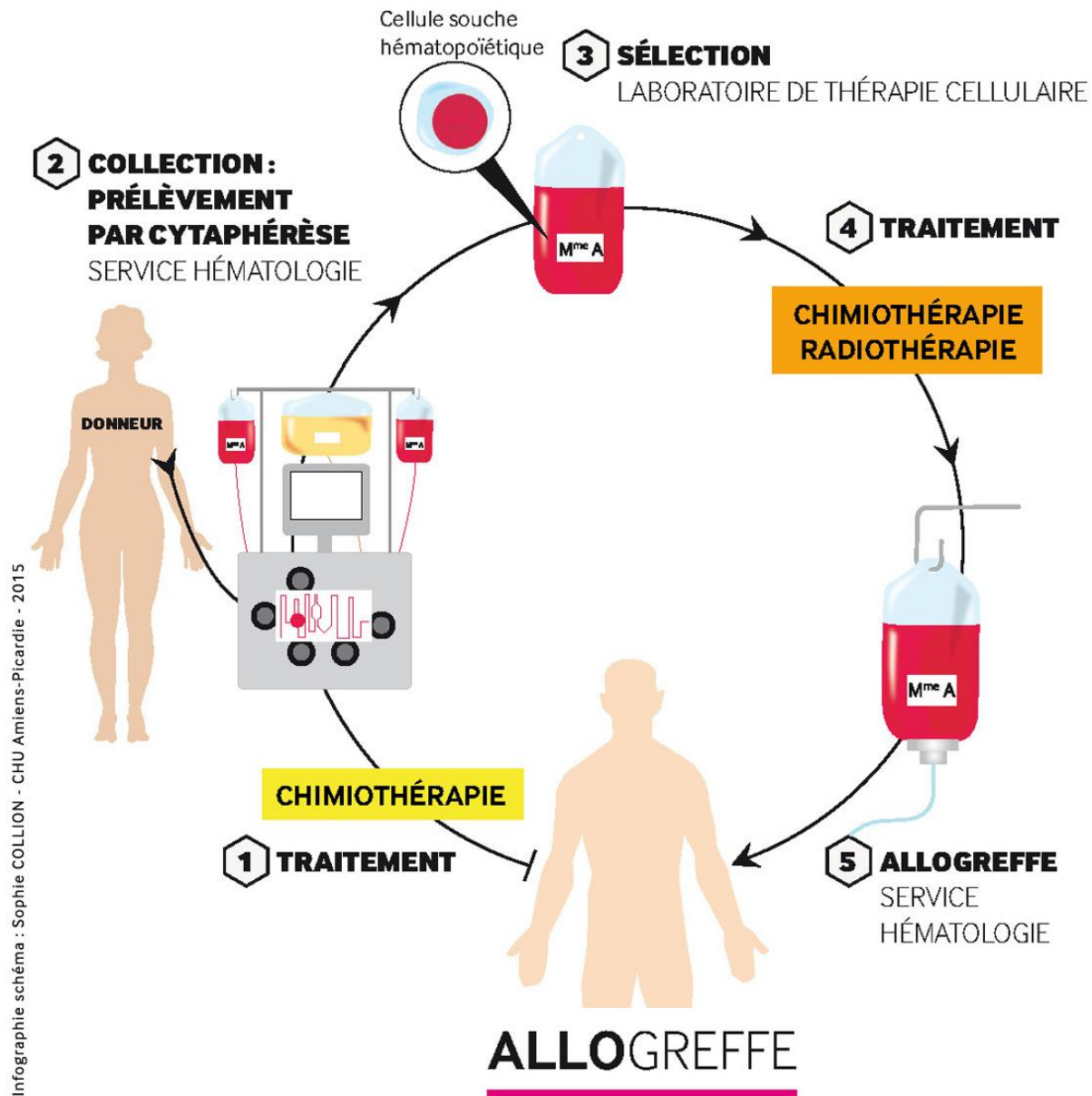
- **L'hygiène de vie doit concerner l'alimentation (éviter de manger à l'extérieur des aliments de provenance douteuse ou des sandwiches)**
- **Hygiène corporelle et lavage fréquent des mains**
- **l'évitement des situations à risque pour le malade (sports, coups violents pouvant occasionner une hémorragie).**
- **Eviter toute situation de contagion infectieuse connue.**

# 1/Traitement symptomatique: mesures générales:

- **Traitement transfusionnel de l'anémie: Transfusion de concentrés de globules rouges phénotypés compatibles dans les systèmes Rh et Kell ,déleucocytés ,irradiés**
- **Prévention de la surcharge en fer par chélateurs du fer à discuter si la ferritinémie > 1 000 µg/l ou si le patient a reçu plus de 20 transfusions**
- **Prévention et traitement des hémorragies:Transfusion de concentrés de plaquettes en cas d'existence de signes hémorragiques et/ou plaquettes < 20000/mm<sup>3</sup>**
- **Prévention et traitement des complications infectieuses,toute fièvre chez un patient atteint d'AM impose une hospitalisation en urgence.**
- **Traitement curatif ou préventif des infections fongiques.**

## 2/Traitement curatif:

- **La Greffe allogénique de CSH**
- **La greffe de moelle à partir d'un donneur HLA-géno-identique de la fratrie elle constitue la seule thérapeutique réellement curative des AM**
- **Association SAL – Ciclosporine c'est le traitement de référence des AM sévères et non sévères.**
- **Ciclosporine seule dans l'aplasie modérée**
- **Les androgènes dans les formes modérées**
- **Les agents stimulants l'érythropoïse et les facteurs de croissance granulaire ne sont d'utilisation fréquente**





**MERCI**

