

**UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO**



**FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE**



ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

N°.....

THEME

**Les aplasies médullaires hors chimiothérapie
dans l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU
Gabriel Touré de Bamako**

Présentée et soutenue publiquement le 11/08/2020 devant la
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Par M. Salif Zigné

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat).**

Jury

Président : Pr Cheick Bougadari Traoré

Membre : Dr Boubacar Ali Touré

Co-directeur : Dr Pierre TOGO

Directeur de : Pr Boubacar TOGO

DEDICACES

Je dédie cette thèse :

- A l'Eternel Dieu Le Tout Puissant,

Tout ce que Tu fais est bon et concourt au bonheur de ceux qui t'aiment. Seul mon cœur et le tien savent la profondeur de ta présence en moi. Si je n'avais pas l'assurance de voir ta bonté sur cette terre des vivants, je n'aurais pas accepté d'endurer les souffrances que j'ai vécues.

Père Très Haut,

« Que ta volonté soit faite sur la terre comme dans les cieux ». Tu as voulu que je devienne médecin, et rien n'a pu l'empêcher! Aujourd'hui encore et demain, je laisse entre tes mains ma vie et ma carrière.

« Epargne mes pensées, ma bouche, et mes mains de tout ce qui peut faire mal à ta créature ».

« Fais que je sois modérée dans tout..., mais insatiable de connaissances qui peuvent soulager ton peuple ».

« Donne-moi la force et le courage de résister à tout ce qui peut sur mon chemin me dévier de mon serment ».

« A celui que je ne peux pas guérir, envoie-moi les mots justes pour le soulager », car toi seul est grand et éternel pour des siècles et des siècles.

Amen !

- A mon père Amadou Koundia Zigmé;

Père exemplaire, ta générosité, ton amour pour le prochain, ton sens du pardon, ton courage et surtout ta modestie ont beaucoup contribué à ma stabilité psychologique et intellectuelle. Tu nous as donné tout ce qu'un enfant peut attendre de son père. Je n'oublierai jamais, jamais ton dévouement pour la réussite de tes enfants à l'école, pour leur assurer une bonne santé et pour qu'ils ne manquent de rien. Les mots ne sauraient être à la hauteur de la franchise de mes pensées. Tu nous as toujours appris que la réussite du passage de l'homme sur cette terre est garantie par sa passion pour le travail bien fait, par son honnêteté, son humilité, sa générosité et son dévouement pour les autres; et tu as toujours veillé à ce qu'on ne l'oublie jamais. Tu as veillé sur nous et tu continues à nous suivre pas à pas dans notre quête d'une existence digne. Merci pour tout ce que tu as enduré pour nous faire grandir. Que Le Bon Dieu Tout Puissant t'accorde encore une santé de fer et une longue vie. Que ce travail soit source de bonheur pour toi et de consolation de tes profondes angoisses. Je t'aime beaucoup papa.

- A ma mère Yadiouma Thiama;

L'amour d'une mère pour ses enfants ne s'expliquera jamais, femme d'exception, merci pour les sacrifices que tu as consentis pour nous. Les mots me manquent pour dire ce que tu as été pour nous, tes enfants. En Afrique, l'adage ne dit-il pas que « Si un enfant devient serpent, c'est sa

maman qui l'attache comme ceinture ». Merci pour tout ce que tu as enduré pour tes enfants, merci pour l'amour, les bénédictions et les sages conseils que tu n'as jamais cessé de nous prodiguer.

Trouve ici l'expression de mon éternelle reconnaissance pour les lourds sacrifices que tu as consentis afin que ce travail soit et mon affectueux hommage.

- **A mes très chers frères et sœurs Zigmé :**

Harouna; Abdoulaye; Hamidou ; Moussa ; Mamoudou ; Boukary ; Adama ; Younoussa ; Issa ; Salimata ; Mahamadou ; Bokary ; Ousmane ; Aminata ; Sata ; Djénéba ; Hawa.

Je sais la fierté que vous ressentez à mon égard. En retour, je tiens à vous honorer par ce travail. Les mots ne suffisent pas pour vous dire merci ! Merci pour toute la considération que vous me témoignez. De tout mon cœur, je voudrais vous dire que je vous aime tant ! Ayons toujours à l'esprit que les parents veulent toujours voir leurs enfants unis.

La vie nous réserve bien de surprises, hélas! Quelles soient heureuses ou amères, sachons toujours être forts pour préserver l'essentiel et qui est le plus précieux, c'est-à-dire notre unité. Enfin je souhaite que ce travail soit pour vous un horizon à dépasser dans vos projets de vie respectifs.

- **A tous mes oncles paternels et maternels ; à toutes mes tantes paternelles et maternelles :**

Feu tonton Antanissi Zigmé ; Feu tonton Malick Zigmé ; Feu tonton Amana Zigmé ; tonton Mamadou ; tonton Antiméssi Thiama ; Feu tante Binta Guindo ; tante Bibata Yaro.

Je souhaite que ce travail soit à la hauteur de la fierté que vous avez toujours manifesté à mon égard. Merci infiniment pour votre confiance et vos encouragements constants.

- **A mes amis et collègues.**

REMERCIEMENTS

➤ **Au corps professoral de la Faculté de médecine et d'odontostomatologie** : pour la qualité de l'encadrement.

➤ **A tous ceux qui m'ont enseigné, du primaire au lycée, en particulier Messieurs Cissé Oumar (paix à son âme), Karakodio Seydou, Keïta Mady Katiboul :**

Merci pour les sacrifices consentis tout au long de mes études, sans vous je ne saurais atteindre ce niveau.

➤ **A nos maîtres de pédiatrie du CHU Gabriel Touré**

Pr Togo Boubacar

Dr Sacko Karamoko

Dr Doumbia A k

Pr Sylla Mariam

Dr Maïga Belco

Dr Cissé Mohamed

Pr Dicko Fatoumata

Dr Fousseyni Traoré

Dr Dembélé Adama

Pr Diakité Abdoul Aziz

Dr Togo Pierre

Dr Touré Amadou

Dr Diall Hawa

Merci infiniment pour l'enseignement reçu durant ce travail.

➤ **A Dr Arsène** : merci grand frère pour l'encadrement, les conseils et les beaux moments passés ensemble.

➤ **Aux thésards de l'oncologie pédiatrique :**

Fatoumata Diarra, Niagalé Touré, Hamma Touré, Oumar Keïta, Ami Sangaré, Fatoumata Camara, Ibrahima Berthé, chères collègues et cadets j'ai été très heureux et honoré de travailler avec vous. Merci pour tout le service rendu, votre respect et disponibilité à mon égard, vous serez à jamais dans mon cœur.

➤ **Aux infirmières de l'oncologie pédiatrique** : merci pour votre sympathie et la bonne collaboration.

➤ **Aux DES de la pédiatrie** : très heureux d'avoir beaucoup appris à vos côtés merci pour tout ce que vous avez fait pour moi que Dieu vous le rende.

➤ **A mes camarades Thésards de la Pédiatrie**

Merci pour la bonne collaboration et l'amitié indéfectible qui est restée constante. Courage pour le dur labeur à fournir et bonne chance pour mes cadets.

➤ **A mes aînés de l'oncologie pédiatrie et de la FMOS :**

Dr Diabé Coulibaly, Dr Coulibaly Mory, Dr Bâ Ali, Dr Diarra Abdou, Dr Allaye Bocoum, Dr Mohamed Keïta, Dr Penda Sangaré, Dr Ballo.

Vous faites partie de nos formateurs, mais vous avez également su être tout pour nous.

➤ **A mes promotionnaires de la FMOS et FAPH :**

Dr Sékou Korka, Dr Hawa Doumbia, Dr Issa Coulibaly, Dr Diakité Sékou, Dr Mariko Lassana, Dr Allaye Diah, Dr Djakaridia Konaté, Boureïma Traoré, Ali Traoré, Issiaka

Guindo, Job Koné, Gaoussou Denso, Seydou Sanogo, Hama Touré, Boukary Konaté, Mamoudou Dicko, Mariam Diarra, Hawa Sanogo :

La complicité partagée durant les moments passés ensemble me rassurent que nous ne serons pas seulement que des collègues, mais aussi des frères et sœurs. Ce travail porte également vos empreintes.

➤ **A notre femme, Nah Macalou**

Je n'oublierai jamais les plats délicieux que tu nous as offert le plus souvent, nous t'accueillerons à bras ouverts dans la famille Zigmé ; merci infiniment.

➤ **A mes amis du primaire, du collège et du lycée :**

Jean Dolo, Fatoumata Zigmé, Siaka Séba, Issiaka Zigmé, Hassimi Ziguimé, Moumouni Doumbéré, Mamadou Koïta, Hawa Diaby, Issaka Koussoubé, Adama Zigmé, Bokary Doumbéré, Djibril Thiama :

Qu'ils furent très forts et intenses nos moments d'insouciance de jeunesse... Bonne chance à tout le monde ! « Les meilleurs amis de la vie étaient de bons amis d'école ... » Je crois dur comme fer à cette pensée. Je ne vous oublierai jamais !

➤ **A tous ceux qui souffrent d'AM ;**

Puisse ce travail contribuer à éclairer les chemins conduisant à l'apaisement de vos maux.

➤ **A mon Pays, le Mali ;**

Par ce travail, j'espère apporter ma modeste pierre à ta construction et à ta prospérité !

➤ **A mon village, Niamia;**

Que les efforts des hommes et des femmes issus de ta terre nourricière ainsi que la solidarité de toute leur descendance garantissent ton salut, ton épanouissement et ta pérennité.

➤ **A mon cadet feu Diakaridia Senou :**

Tu voulais devenir médecin et sauver des vies, mais l'homme propose Dieu dispose. Que ce travail puisse te combler à jamais. Que ton âme repose en paix!

➤ **Aux familles : Sénou de Baye, Drabo de Mopti, Dembélé de Mopti, Guindo de Bamako, Fofana du Point G ;**

Merci pour l'hospitalité et les efforts consentis à mon égard.

➤ **A mes cadets de la FMOS et FAPH : Sali Diallo, Barry, Mody ;**

Que Dieu vous donne la chance de passer à vos examens respectifs.

➤ **A tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à la réalisation de ce travail.**

Merci à tous du fond du cœur!

A notre Maitre et Président du Jury :

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- **Professeur Titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie (F.M.O.S.) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (U.S.T.T-B) ;**
- **Chef du Département d'Enseignement et de Recherche (DER) des sciences fondamentales à la F.M.O.S de l'U.S.T. T-B ;**
- **Chef de service du laboratoire d'Anatomie et cytologie pathologiques du C.H.U. du Point G ;**
- **Chercheur et Praticien hospitalier au CHU Point "G" ;**
- **Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col utérin et du registre national des cancers au Mali ;**
- **Président de la société malienne de pathologie (SMP)**

Cher maître,

Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines forcent l'admiration de tous.

Reconnaissez en ce travail le fruit de vos efforts et de vos encouragements.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Docteur Boubacar Ali TOURE

- **Médecin Hématologiste**
- **Assistant en Hématologie à la FMOS**
- **Responsable de l'unité de consultation hospitalisation CRLD**
- **Membre de la Société Africaine Francophone d'hématologie (SAFHEMA)**
- **Membre de la SFH**
- **Membre de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SOMAHO)**

Honorable Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant ce jury malgré vos multiples occupations. Vos admirables qualités scientifiques, sociales et morales et votre simplicité font de vous un Maître respecté de tous. Votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire et témoigne aussi de l'importance que vous attachez à la formation. Vos nombreuses tâches ne vous ont pas empêché d'apporter votre contribution à ce modeste travail.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Docteur Pierre TOGO

- **Pédiatre oncologue**
- **Chargé de recherche au CHU Gabriel Touré**
- **Praticien hospitalier au CHU-Gabriel Touré**
- **Membre du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP).**

Cher Maître,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail. A vos côtés nous avons beaucoup appris et les méthodes de travail que vous nous avez inculquées resteront pour toujours un modèle de travail dont nous nous servirons durant l'exercice de notre noble métier. Vous avez toujours fait de ce travail une préoccupation personnelle. L'ambiance détendue qui est né au cours de ce travail témoigne de votre gentillesse et simplicité. Veuillez accepter cher Maître, en témoignage de notre immense reconnaissance, l'expression de notre sincère gratitude et notre profond attachement.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Boubacar TOGO

- **Professeur Titulaire en Pédiatrie à la FMOS**
- **Pédiatre Oncologue**
- **Chef du Département de Pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.**
- **Chef de l'unité d'Oncologie Pédiatrique.**
- **Chef de filière pédiatrie à la FMOS.**
- **Secrétaire général du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP).**
- **Membre du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP).**
- **Membre de l'Union Internationale de Lutte contre le cancer.**
- **Membre de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP).**

Cher maître,

C'est pour nous un grand honneur et un réel plaisir de vous avoir comme directeur de ce travail malgré vos multiples occupations. L'accueil que vous nous avez réservé ne nous a pas laissé indifférent. Votre gentillesse, votre chaleur humaine, votre ardeur et votre rigueur scientifique font de vous un homme aux qualités indéniables.

Nous ne saurons trouver ici, cher maître l'expression de notre sincère reconnaissance. Qu'ALLAH vous prête longue vie.

SIGLES ET ABREVIATIONS

Ag: Antigène

AM : Aplasie médullaire

AMA : Aplasie médullaire acquise

AMS : Aplasie médullaire sévère

AMTS : Aplasie médullaire très sévère

APCs : cellules présentatrices d'Ag.

ATCD: Antécédents

BFU-E: Burst-forming-unit erythroid

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

C3G: Céphalosporines 3ème génération

CCMH: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CD : Cluster de différenciation

CGR : Concentrés de globules rouges

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

Cis. A : Ciclosporine A

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CP : Concentrés plaquettaires

CSH : Cellule souche hématopoïétique

CSP : Cellules souches périphériques

DEB : diépoxybutane

DS: Déviations Standards

EBMT: The European Group for Blood and Marrow Transplantation

EBV : Epstein-Barr virus

EPO: érythropoïétine

Fas L : Fas ligand

Fas R: récepteur Fas

FC: fréquence cardiaque

FCH : Facteurs de croissance hématopoïétiques

FLT3-L: fetal liver tyrosine kinase-ligand

FR: fréquence respiratoire

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

GMO : Greffe de moelle osseuse

GPI: glucosylphosphatidyl – inositol

GVHD ou GVH : Graft Versus Host Disease ou Greffon contre hôte

HCMV : Cytomégalovirus humain

HDM: Histoire de la maladie

HLA : Human Leucocyte Antigens

HPN: Hémoglobinurie paroxystique nocturne

HVG : host versus graft effect

IL: Interleukine

INF: Interféron

IRFI: Interféron Regulator Factor 1

LIF: Leukemia Inhibitory Factor

LTC-IC : cellules initiatrices des cultures à long terme par dilution limite

MAM : Malnutrition Aiguë Sévère

MCC : mithomycine C

MH: Motif d'hospitalisation

MMF : Mycophénolate mofétil

NFS: Numération formule Sanguine

NO: Oxyde nitrique

NOS : Oxyde nitrique synthase

NR : Non réponse

PEC: prise en charge

RC : Réponse complète

RP : Réponse partielle

RSP: Retard staturo-pondéral

SAL: Sérum antilymphocytaire

SCF: Stem Cell Factor

Sd: syndrome

SMD: Syndrome myélodysplasique

TA: Tension artérielle

TCK: Temps de Cephaline Kaolin

TNF: Tumor necrosis factor

TP: Temps de Prothrombine

TPO: thrombopoïétine

TTV: Transfusion transmitted virus

UOP : Unité Oncologie Pédiatrique

VEGF: vascular endothelial growth factor

VGM : Volume globulaire moyen

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Agents physiques ou chimiques considérés comme myélotoxiques : [73]16

Tableau II: Grades de sévérité des syndromes infectieux et hémorragiques d'une AMA (D'après la classification du registre français d'étude des aplasies médullaires) [66].....25

Tableau III: Répartition des patients selon l'âge43

Tableau IV: Répartition des patients selon la région de provenance.....44

Tableau V: Répartition des patients selon le niveau d'instruction des pères45

Tableau VI: Répartition des patients selon la profession des pères.....45

Tableau VII: Répartition des patients selon le niveau d'instruction des mères.....45

Tableau VIII: Répartition des patients selon la profession des mères.....46

Tableau IIX: Répartition des patients selon la consanguinité des parents47

Tableau X: Répartition des patients selon le délai de consultation48

Tableau XI: Répartition des patients selon les signes de début.....48

Tableau XII: Répartition des patients selon l'état nutritionnel.....48

Tableau XIII: Répartition des patients selon les signes physiques à l'entrée.....49

Tableau XIV: Répartition des patients selon les anomalies de la NFS51

Tableau XV: Répartition des patients selon la profondeur de l'anémie.....51

Tableau XVI : Répartition des patients selon la profondeur de la thrombopénie52

Tableau XVII: Répartition des patients selon la profondeur de la neutropénie52

Tableau XVIII: Répartition des patients selon le taux de réticulocytes52

Tableau XIX: Répartition des patients selon groupe sanguin56

Tableau XX: Répartition des patients selon le résultat de la CRP56

Tableau XXI: Répartition des patients selon le résultat des transaminases hépatiques56

Tableau XXII: Répartition des patients selon le résultat de la créatinémie.....57

Tableau XXIII: Répartition des patients selon le traitement spécifique.....58

Tableau XXIV: Répartition des patients selon le devenir58

Tableau XXV: Répartition des patients vivants selon leur statut58

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Organisation hiérarchique de l'hématopoïèse6

Figure 2: Représentation schématique de la structure de la niche hématopoïétique7

Figure 3: Schéma récapitulatif de l'hypothèse d'une immuno-destruction de l'hématopoïèse11

Figure 4: Incidence annuelle des AM dans différents pays14

Figure 5: Aspect d'une moelle osseuse normale [A] et aplasique [B] à la BOM23

Figure 6: classification de la richesse médullaire établie par Duhamel24

Figure 7: La survie après greffe HLA-identique et traitement immunosuppresseur dans les AM (D'après le registre de l'EBMT pour l'an 2003)34

Figure 8: Répartition des patients selon l'année d'admission43

Figure 9: Répartition des patients selon le sexe44

Figure 10: Répartition des patients selon le mode d'admission46

Figure 11: Répartition des patients selon le motif de consultation.....47

Figure 12: Répartition des patients selon l'état général à l'entrée49

Figure 13: Répartition des patients selon les syndromes.....50

Figure 14: Répartition des patients selon les pathologies associées à l'aplasie50

Figure 15: Répartition des patients selon le résultat de la sérologie de l'hépatite A, B et C53

Figure 16: Répartition des patients selon le résultat de l'AgHbs53

Figure 17: Répartition des patients selon le résultat de la sérologie du CMV54

Figure 18: Répartition des patients selon le résultat de la sérologie de l'EBV et du parvovirus B19.....54

Figure 19: Répartition des patients selon le résultat de la sérologie HIV55

Figure 20: Répartition des patients selon le résultat de l>IDR à la tuberculine55

Figure 21: Répartition des patients selon les soins de support57

Table des matières

I. Introduction :	1
II. Objectifs :	2
III. Généralités.....	3
3.1 Définitions.....	3
3.2 Mécanismes physiopathologiques	3
3.3. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DES AM:	13
3.4. DIAGNOSTIC DES AM.....	21
3.5. TRAITEMENT DES AM :	27
IV. Méthodologie	40
1. Cadre et lieu d'étude :	40
2. Type d'étude :	41
3. Période d'étude :	41
4. Population d'étude :	41
5. Variables étudiées :	42
6. Définitions opérationnelles :	42
7. Considérations Ethiques :	42
V. Résultats.....	43
VI. Commentaires et discussion.....	59
VII. Conclusion.....	63
VIII. Recommandations	64
IX. Références bibliographiques	65
X. Annexes.....	75
FICHE SIGNALÉTIQUE.....	80
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	81

I. Introduction :

L'aplasie médullaire est un déficit de production des cellules sanguines dû à une insuffisance quantitative de l'hématopoïèse à l'origine d'une pancytopenie avec moelle osseuse pauvre [1, 2].

Les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de cette maladie sont de plus en plus précises grâce au développement des techniques de culture médullaire et à l'apport de l'immunologie et de la biologie moléculaire.

Ainsi, il a été établi que l'aplasie médullaire est liée à un déficit quantitatif en cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ce déficit peut être constitutionnel ; c'est le cas de l'anémie de Fanconi, de la dyskératose congénitale, de l'anémie de Blackfan-Diamond et du syndrome de Schwachman-Diamond. Dans ce cas, l'anomalie de prolifération est intrinsèque à la cellule souche multipotente et la maladie est alors familiale.

Le plus souvent, les aplasies médullaires sont acquises (AMA). Le déficit en CSH peut être lié à des agents toxiques professionnels ou médicamenteux, des radiations ionisantes, des infections virales ou d'autres causes beaucoup plus rares [3].

La majorité des AMA sont dites idiopathiques, c'est-à-dire sans cause apparente. Le mécanisme physiopathologique invoqué alors est celui d'une inhibition de l'hématopoïèse par dysrégulation du système immunitaire [4].

L'AM est une maladie rare dont l'incidence est de moins de dix cas par million et par an, ce qui représente 20 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. L'incidence est de l'ordre de deux cas par million et par an actuellement en Europe. Elle atteint six en Thaïlande et 7,4 en Chine. L'incidence de l'AM décrit une courbe bimodale, avec un premier pic chez les sujets jeunes et un autre au-delà de 50 ans [5].

En Afrique, son incidence est de 0,2 nouveau cas par an en Algérie selon une étude hospitalière pédiatrique sur 4 ans [6]. Sa fréquence hospitalière est de 4,2% au Maroc [7] et 17,6% chez les enfants de 0 à 15 ans en Côte d'Ivoire [8].

La mortalité globale bien qu'en nette diminution, reste importante surtout pendant les premiers mois de la maladie. Le décès survient généralement suite à une hémorragie importante ou à une infection grave. Il existe un risque de survenue de myélodysplasie ou de leucémie aiguë. Dans les AM acquises sévères, l'association de sérum anti lymphocytaire (SAL) et de ciclosporine est le traitement de choix en l'absence de donneur HLA identique dans la fratrie. Ce traitement permet d'améliorer la survie [9]. La greffe de CSH est le seul traitement des formes constitutionnelles [5].

Peu d'études avaient été menées sur l'aplasie médullaire au Mali et notamment chez les enfants, ce qui nous motive à initier ce travail qui a pour but d'étudier l'aplasie médullaire en pédiatrie.

II. Objectifs :

Objectif général :

Etudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des aplasies médullaires hors chimiothérapie dans l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako.

Objectifs spécifiques :

- Déterminer la fréquence des aplasies médullaires dans l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU Gabriel Touré ;
- Décrire les aspects cliniques et thérapeutiques des cas d'aplasie médullaire.
- Déterminer les difficultés liées au diagnostic et à la prise en charge des cas d'aplasie médullaire.

III. Généralités

3.1 Définitions

Le terme d'"aplasie médullaire acquise" ou "acquired aplastic anemia" pour les anglo-saxons, désigne une entité hématologique associant une pancytopenie périphérique et une moelle osseuse hypocellulaire, en l'absence d'infiltration anormale ou de fibrose intense [2, 10, 11, 12]. Il s'agit donc d'une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique sans prolifération cellulaire anormale [4].

3.2 Mécanismes physiopathologiques

A. Hématopoïèse normale [13, 14, 15]

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

Les différents compartiments des cellules souches hématopoïétiques :

L'hématopoïèse adulte a lieu au niveau de la moelle osseuse. Il s'agit d'un phénomène complexe présentant une hiérarchie cellulaire telle qu'elle est mise en évidence dans la figure n° 1. Elle peut être schématisée en trois compartiments fonctionnels :

- **un compartiment des cellules souches hématopoïétiques:**

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

Les cellules souches sont définies par trois propriétés fonctionnelles :

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

Les CSH représentent un très faible pourcentage des cellules médullaires. Dans les conditions physiologiques, 90% de ces cellules sont quiescentes. Leur mise en cycle dépend de l'action de

certaines facteurs de croissance glycoprotéiques solubles, les "cytokines", mais aussi de leurs interactions avec certaines cellules du microenvironnement médullaire.

• **Un compartiment des progéniteurs :**

Issus des cellules souches qui s'engagent en différenciation, les progéniteurs ne sont pas non plus identifiables morphologiquement. Ils prolifèrent sans s'auto renouveler et se différencient in vitro en présence de facteurs de croissance hématopoïétiques. Ils sont habituellement orientés vers une ou au maximum deux lignées cellulaires. Parmi les éléments du compartiment des progéniteurs, on distingue : les progéniteurs précoces pluripotents formant des colonies de cellules de toutes les lignées myéloïdes : les *CFU-GEMM* (Colony-forming unit granulo-erythro-mono-megacaryocyte).

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

• **Un compartiment de maturation:**

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

La régulation de l'hématopoïèse :

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

➤ **Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) :**

L'activité de la moelle osseuse est conditionnée par la balance entre signaux positifs et signaux négatifs.

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

Le spectre de cette activité biologique, nécessitant la liaison à un récepteur cellulaire spécifique, est plus ou moins restreint. Ainsi, on distingue de façon très schématique :

- des cytokines à spectre d'activité large, telle que l'Interleukine-3 (IL-3) et le Stem Cell Factor (SCF) ;

- des facteurs spécifiques d'une ou de quelques lignées tels que le GM-CSF, actif sur les précurseurs granulocytaires et monocytaires ; le G-CSF, actif sur les précurseurs granulocytaires ; le M-CSF, actif sur les précurseurs monocytaires ; l'érythropoïétine, active sur les précurseurs de la lignée érythroblastique; l'IL5, agissant sur les précurseurs granulocytaires éosinophiles et la thrombopoïétine qui permet la maturation des précurseurs mégacaryocytaires.

A côté de ces FCH spécifiques, d'autres cytokines ont une activité positive sur l'hématopoïèse comme l'IL-1, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-11, l'IL-13 et le LIF (Leukemia Inhibitory Factor).

La régulation négative quant à elle est assurée par des "facteurs inhibiteurs". Ils sont multiples et de structure variable. La plupart de ces molécules sont des cytokines, au même titre que les facteurs de croissance hématopoïétiques et ont des effets complexes encore mal connus. Certaines, comme le TGF β , le MIP1 α ou le TNF α sont des glycoprotéines. D'autres, comme l'Ac SDKP ou le pEEDCK, sont de petits peptides. Ils agissent pour la plupart sur les cellules CD34+ en bloquant leur prolifération par inhibition de la transition de la phase G₁ à la phase S du cycle cellulaire.

➤ **Le microenvironnement médullaire**

La dénomination "microenvironnement médullaire" désigne l'ensemble formé par la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, laminine, protéoglycanes ...), par les cellules non hématopoïétiques de la moelle osseuse dites cellules stromales (fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, adipocytes) et par les substances qu'elles produisent (cytokines, molécules d'adhésion).

Dans des systèmes de culture liquide à long terme, une hématopoïèse productrice de progéniteurs tardifs et d'éléments plus matures peut être maintenue pendant une longue durée, à condition que les cellules hématopoïétiques (souches et progéniteurs précoces) soient en contact direct avec des cellules médullaires adhérentes non hématopoïétiques et avec la matrice qu'elles produisent.

On assimile volontiers le rôle du microenvironnement médullaire à celui "d'une niche écologique" indispensable au maintien des cellules souches totipotentes, en régulant les équilibres complexes entre survie et apoptose, quiescence et prolifération, auto renouvellement et détermination (figure n° 1).

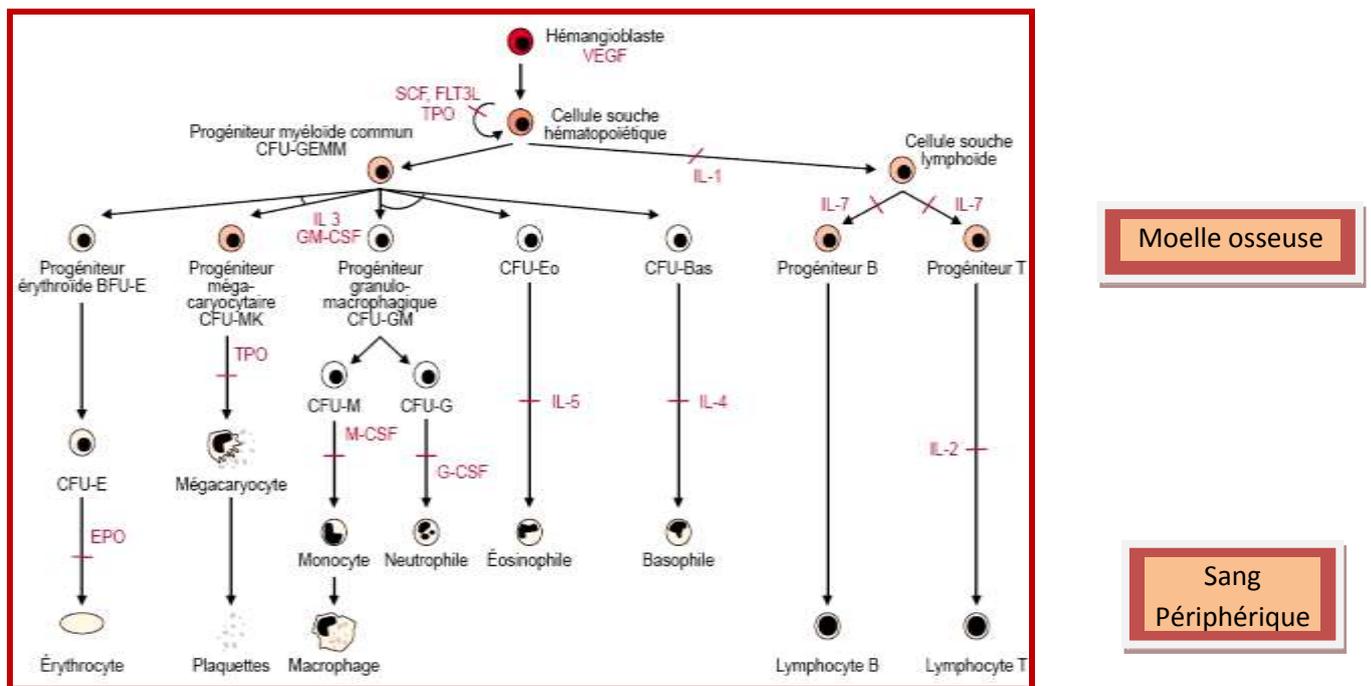


Figure 1: Organisation hiérarchique de l'hématopoïèse [16]

Explication :

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

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

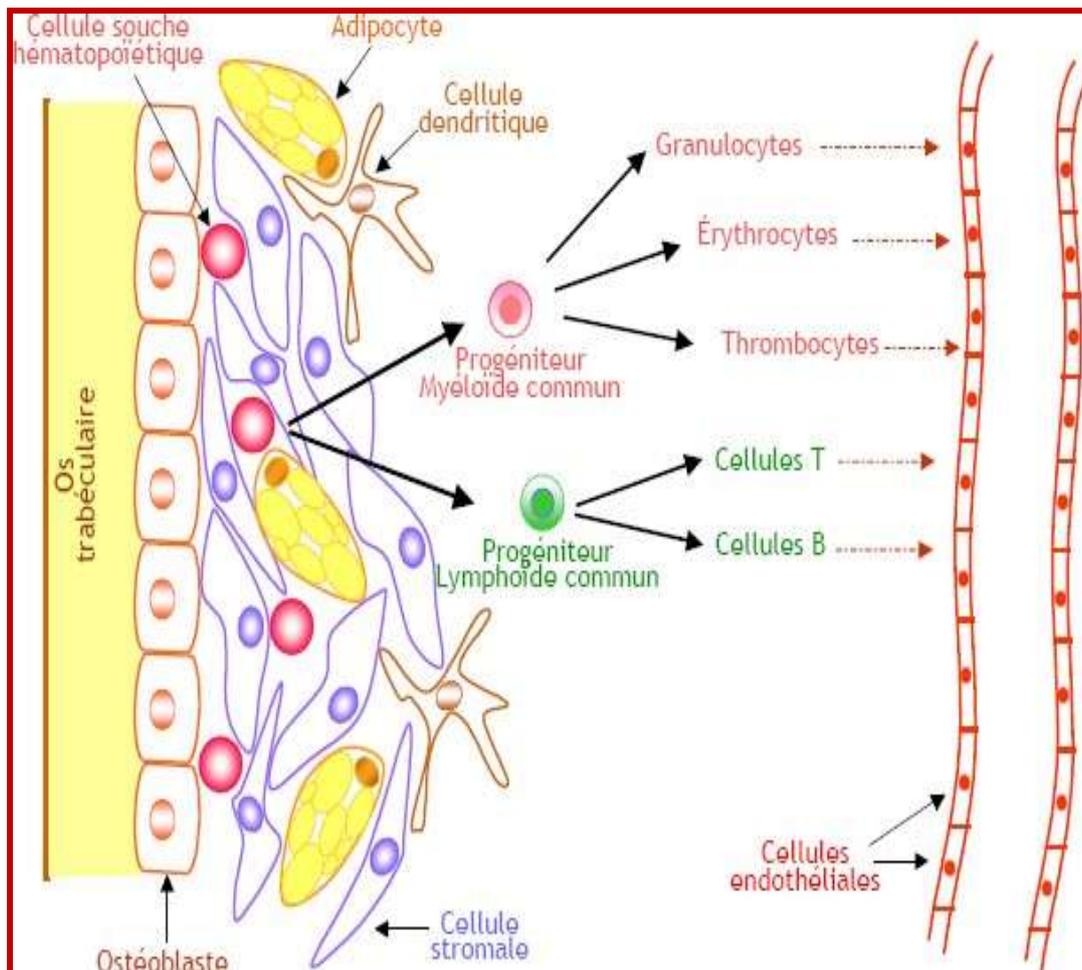


Figure 2: Représentation schématique de la structure de la niche hématopoïétique [17]

B. Physiopathogénie des aplasies médullaires :

Classiquement, trois mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans la genèse de l'insuffisance médullaire au cours des aplasies médullaires acquises : le "déficit intrinsèque de la cellule souche hématopoïétique", le "déficit du microenvironnement médullaire" et le "déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire".

➤ Aplasia médullaire : maladie de la cellule souche hématopoïétique

Les premières études qui ont tenté de répondre à cette question ont utilisé les techniques de culture à court terme des progéniteurs mono ou bipotents (Burst-forming-unit erythroid "BFU" par exemple) [18]. L'étude de ces cellules, déjà engagées sur les voies de la différenciation, a démontré une diminution de leur capacité à former des colonies in vitro par rapport aux cellules médullaires des sujets témoins.

Ensuite, l'atteinte du pool des cellules souches des patients aplasiques a été mise en évidence grâce au développement de techniques permettant d'explorer la fonction des progéniteurs

multipotents dans la moelle totale (sans séparation cellulaire) [19-20] Il s'agit de la technique des cellules initiatrices des cultures à long terme par dilution limite (LTC-IC) [21]. Il existe chez les patients aplasiques une bonne corrélation entre le nombre de LTC- IC mesuré et le taux de cellules médullaires CD34+.

La population identifiée par l'antigène CD34+, formée par les progéniteurs multipotents et les cellules souches, a fait l'objet d'études récentes dans les aplasies [22, 23, 24, 25, 26, 27]. Elles montrent toutes une diminution du nombre des cellules souches CD34+.

De plus, certains de ces travaux ont mis en évidence une diminution des trois populations: CD 34+/ CD33- [22], CD34+ / CD33- / CD117 + [24], CD34+ / CD117+ et CD 38 [25].

Cependant, peu d'études ont permis d'analyser les capacités fonctionnelles des cellules CD34+ dans le cadre des aplasies. Les résultats ont montré une atteinte des capacités de prolifération-différentiation de ces cellules [28-29].

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

1. Les progéniteurs primitifs, déterminés par le phénotype ou par le LTC-IC, sont diminués dans les aplasies médullaires. Il existe donc un déficit quantitatif du "pool" des cellules souches ;

2. En revanche, l'existence d'un déficit qualitatif de la cellule souche est beaucoup moins documentée. Cependant, *Macie-Jewski* a démontré que la capacité clonogénique des cellules CD34+ médullaires était diminuée, de même que le nombre de colonies générées par LTC-IC chez des patients atteints d'aplasie. Ces anomalies persistaient chez les patients en rémission apparente de leur maladie, ce qui suggère une **atteinte** à la fois **quantitative** et **qualitative** des **cellules** médullaires CD34+ chez ces sujets [21].

➤ **Aplasia médullaire : maladie du microenvironnement médullaire :**

Des expériences de croisement, "cross-over", ont été réalisées dans les travaux de culture médullaire à long terme cités plus haut. Elles consistaient en une comparaison de la pousse de cellules médullaires de patients aplasiques sur un stroma normal à la pousse de cellules de sujets sains sur des stromas issus de patients atteints d'aplasies médullaires.

Les résultats obtenus avaient permis de suggérer fortement que l'aplasie médullaire serait dans la majorité des cas étudiés une maladie de la "cellule souche" et non du microenvironnement médullaire [19, 20, 30]. De plus, le stroma des patients aplasiques était capable de soutenir la fonction des cellules CD34+ isolées à partir de la moelle osseuse de sujets sains [27].

Toutefois, une minorité de patients aplasiques semble avoir un déficit du "microenvironnement" médullaire. En effet, il n'a pas été possible d'établir un stroma dans des systèmes de culture à long terme [31-32]. Deux études récentes ont démontré ces résultats :

- la première, du groupe de Bâle, a démontré l'existence d'un déficit de croissance du stroma dans un système de culture à court terme chez des patients étudiés après traitement par sérum antilymphocytaire. Ce déficit était également corrélé au risque de rechute de l'AM [31].
- la seconde, du groupe de Seattle, a montré que 6 patients d'une série de 89 (soit 7 %) ne pouvaient établir un stroma dans un système de culture à long terme. De plus, il existe chez ces patients une augmentation de la synthèse de MIP-1a et une diminution de la synthèse de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 [32].

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

➤ **Aplasia médullaire : maladie dysimmunitaire (figure n°3)**

Depuis les premières descriptions par le professeur Mathé d'une amélioration de l'insuffisance médullaire au cours des aplasies après traitement immunosuppresseur [33], l'hypothèse d'une étiologie "auto-immune" a été défendue par un certain nombre d'auteurs. Ceux-ci ont étayé cette hypothèse par des travaux expérimentaux.

En effet, dans les premières expériences de culture médullaire, les cellules lymphocytaires (prélevées à partir de moelle osseuse de sujets aplasiques) étaient capables de conduire à une inhibition de l'hématopoïèse in vitro. De même, il a été mis en évidence une restauration de la formation de colonies cellulaires hématopoïétiques après déplétion de ces lymphocytes.

Par la suite, ces cellules effectrices ont été identifiées par immunophénotypage. Il s'agit de lymphocytes T cytotoxiques activés, exprimant des cytokines Th1 [34]. In vivo, ces cellules (CD4+ et/ou CD 8+ exprimant le récepteur de l'IL 2, "le CD25"), se trouvent à un taux anormalement élevé dans le sang périphérique de patients aplasiques [9, 18, 35].

Elles produisent l'interféron γ (IFN- γ) et le tumour necrosis factor α (TNF- α), qui sont des cytokines inhibitrices de l'hématopoïèse [36-37].

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

- l'IFN γ est exprimé dans les cellules mononuclées médullaires d'enfants ou d'adultes atteints d'aplasie médullaire alors qu'il ne l'est pas chez les sujets témoins sains [37-38].
- Cet IFN γ à côté du TNF α agissent sur les cellules médullaires CD34+/CD38- en induisant l'expression de l'antigène CD95-Fas [26, 27, 39].

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

figure n°3. Cette action est médiée par l'Interféron Regulator Factor 1 (IRF1) [40] et l'Oxyde Nitrique (NO) [41].

• L'IFN γ et le TNF α suppriment à la fois la genèse des progéniteurs précoces et des LTC-IC dans les systèmes de culture [27].

Il apparaît ainsi que l'AMA partage une origine auto-immune avec d'autres maladies comme la sclérose en plaques, la colite ulcéreuse, l'uvéite et le diabète du type 1, où les cellules T exercent une destruction spécifique d'organe [42] Cependant on ne sait pas encore pourquoi ces lymphocytes T sont activés dans les AM.

Plus récemment, une surreprésentation de certains allèles de l'antigène HLA a été décrite chez des patients aplasiques. Il s'agit en effet de l'antigène HLA DR2 [43] et de l'HLA DR 15 avec ses deux allèles : DRB 1 * 1501 et DRB 1 * 1502 [44, 45]. C'est un argument important en faveur de ce processus auto immun.

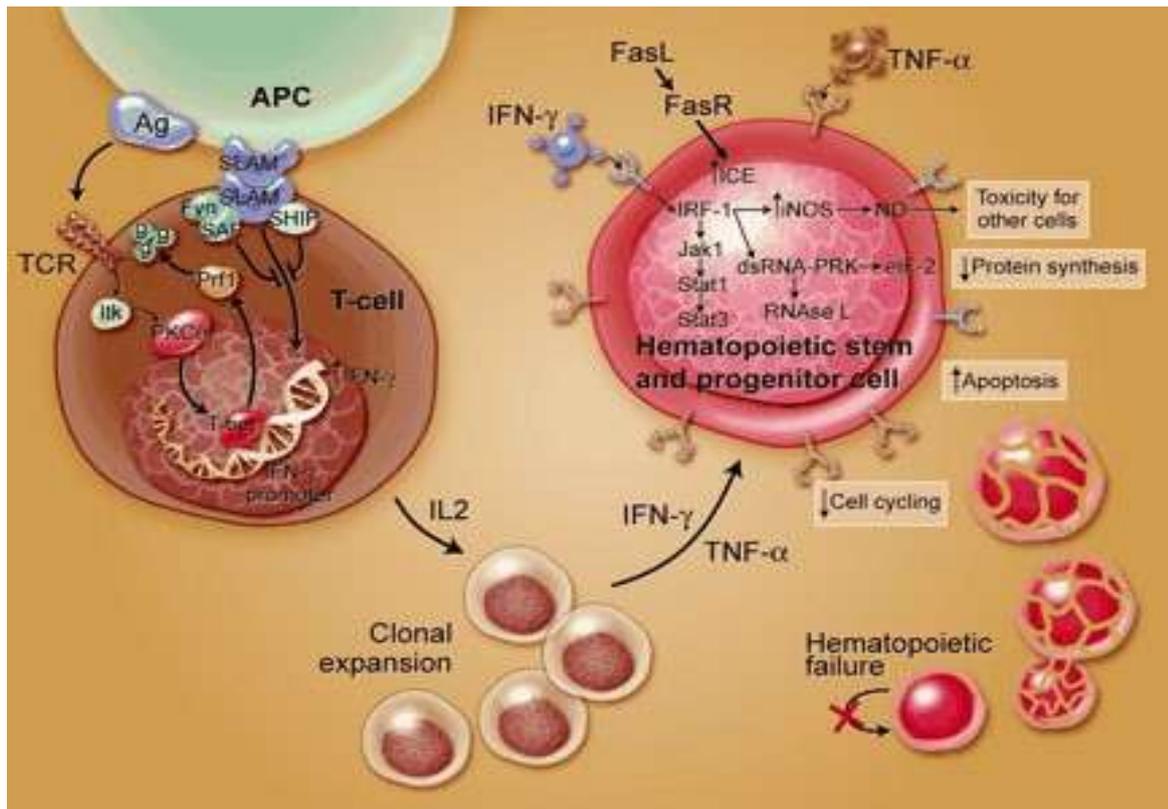


Figure 3: Schéma récapitulatif de l'hypothèse d'une immuno-destruction de l'hématopoïèse [3]

Abréviations:

Ag : Antigène ; l'APCs : cellules présentatrices d'Ag. ; L'INF γ : interféron γ ; TNF α : tumor necrosis factor ; IL2 : Interleukine 2 ; Fas L : Fas ligand ; Fas R : récepteur Fas ; NOS : Oxyde nitrique synthase ; NO : Oxyde nitrique.

Traduction :

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

Explication :

Dans la majorité des cas, la destruction des CSH semble **d'origine immune** sans que l'on ne sache pourquoi les cellules T sont activées. Des auto-antigènes (encore mal connus) entraînent une stimulation des cellules présentatrices d'Ag (APC). Celles-ci induisent une activation des cellules T cytotoxiques exprimant les cytokines Th1. Ceci aboutit à une synthèse accrue de l'IFN γ , du TNF α , et de l'IL-2. Cette dernière induit une expansion clonale de cellules T, ce qui entraîne en retour une augmentation de production des cytokines inhibitrices (IFN, et TNF). Ces

2 cytokines augmentent l'expression de l'antigène Fas sur les cellules médullaires CD34+. Elles conduisent ainsi à l'induction d'une apoptose des progéniteurs précoces et des cellules souches hématopoïétiques.

➤ **Cas particulier : aplasie médullaire et hémoglobinurie paroxystique nocturne**

Les interrelations entre l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et l'aplasie médullaire sont connues depuis de nombreuses années. En effet, environ 30 à 40% des patients atteints d'aplasie médullaire traités par immunosuppression développent une HPN, le plus souvent purement biologique. Par ailleurs, environ 30% des patients ayant une HPN présentent initialement une pancytopénie [46].

Récemment, la cytométrie en flux a permis de détecter précocement l'anomalie biologique caractéristique de l'HPN. Il s'agit de l'absence d'expression membranaire des protéines liées par une ancre glucosylphosphatidyl - inositol (GPI) [47]. De plus, le gène PIG-A, responsable de la maladie, a été cloné et les anomalies moléculaires chez les patients atteints d'HPN ont été décrites [47-48]. Il s'agit en effet de différentes mutations somatiques, largement distribuées le long de ce gène [49]. Dès lors, il semblait logique de rechercher au cours des aplasies médullaires un syndrome de déficit des molécules GPI et des altérations du gène PIG-A.

Le mécanisme de l'expansion clonale des cellules GPI déficitaires serait lié à un avantage sélectif de survie des cellules mutantes, échappant à l'attaque immunologique des cellules T autoréactives cytotoxiques, responsables d'une insuffisance médullaire [49]. De plus, il existe aussi bien chez les patients atteints d'HPN classique que chez ceux présentant un syndrome aplasie/HPN une surreprésentation de l'Ag HLA-DR2 (lié à d'autres maladies auto-immunes) atteignant un taux de 56% [50]. Ceci est en faveur de l'hypothèse d'une dysrégulation du système immunologique au cours de ces syndromes.

Tirant profit des résultats rapportés sur les trois mécanismes, certains auteurs décrivent les éléments d'un concept global de la physiopathogénie des aplasies médullaires acquises.

➤ **Concept global de la physiopathologie des aplasies médullaires [18, 35, 51]**

A l'exception éventuelle de l'aplasie médullaire induite par des toxiques agissant directement sur la cellule souche hématopoïétique tels que les irradiations ionisantes, le benzène, ...il est improbable que l'on puisse démontrer qu'un seul des mécanismes envisagés puisse être tenu comme seul responsable de l'insuffisance médullaire au cours des aplasies. Cependant, le sentiment d'un grand nombre est que, sous le vocable d'aplasie médullaire, est réuni un ensemble de pathologies aux mécanismes physiopathologiques intriqués.

Catherine Nissen a émis l'hypothèse d'une reconnaissance par le système immunitaire d'une altération intrinsèque des cellules souches conduisant à l'apparition d'une insuffisance médullaire. Le traitement immunosuppresseur permet, lorsqu'il est efficace, une amélioration de

la formule sanguine et du myélogramme mais ces patients gardent une hématopoïèse foncièrement anormale et diminuée. De plus, l'atteinte primitive persiste et peut constituer la première étape vers la transformation cellulaire initiale, "l'initiation", qui conduira chez certains patients au développement d'un syndrome myélodysplasique.

Au contraire, le système immunitaire est le *primum movens* dans d'autres cas comme le suggère *Neal Young*. Cet auteur émet l'hypothèse que le système immunitaire reconnaît un épitope d'origine médicamenteuse ou virale présent sur les cellules souches. Celles-ci deviennent la cible du système immunitaire, ce qui conduit à une déplétion de leur pool. Là encore, et après traitement immunosuppresseur, l'hématopoïèse résiduelle est fortement altérée et sujette à des transformations.

3.3. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DES AM:

1. Epidémiologie descriptive :

1.1. Taux d'incidence:

L'aplasie médullaire est une hémopathie rare [2, 4, 9]. Son incidence annuelle semble varier d'une région géographique à une autre (voir figure n°4) [52]. L'hypothèse émise alors était celle impliquant le rôle des facteurs d'environnement. Par contre, la notion de prédisposition génétique reste peu probable [53-54].

Suivant les anciennes études, l'estimation du taux annuel de cas incidents était variable de 1,4 à 14 cas par million d'habitants et par an. Cependant, les études récentes imposant la pratique de la biopsie médullaire comme critère diagnostique strict avaient montré des taux d'incidence assez proches les uns des autres, allant de 1,4 à 3,7 cas par million d'habitants et par an [55]. Cette incidence semble presque deux fois plus élevée en Asie que dans les pays occidentaux [56, 57, 58].

Dans notre continent, peu d'études épidémiologiques ont été consacrées à cette affection. Au Congo, l'incidence était estimée à 5 cas pour 10.000 malades entre l'année 1993 et 1995. Ce taux paraît très important si l'on tient compte du fait que n'ont été recensés que des cas colligés dans un seul service hospitalier [59].

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

Au Maroc, il n'y a pas de registres d'aplasie médullaire permettant une étude statistique précise. Les seules données concernant l'incidence de cette maladie sont issues de deux études marocaines émanant du service d'hématologie de l'hôpital Vingt Août de Casablanca [61] et du service de médecine A de l'hôpital Avicenne de Rabat [62] avec une incidence estimée à 1,5% et à 0,55% de l'ensemble des hospitalisations respectivement.

1.2. Incidence selon l'âge et le sexe :

La fréquence de l'AM selon l'âge décrit une courbe bimodale, avec un premier pic chez les sujets jeunes de 15-25 ans et un autre au-delà de 50-60 ans [9, 12]. De plus, il ne semble pas exister de prépondérance en fonction du sexe [63]. Toutefois, Gordon Smith suggère que cette maladie toucherait préférentiellement les sujets de sexe masculin. Le risque encouru alors est celui de l'exposition aux agents toxiques environnementaux, notamment professionnels [64]. En effet, certaines études épidémiologiques, menées en France [65-66], au Brésil [67] et en Inde [68] ont rapporté une prédominance masculine.

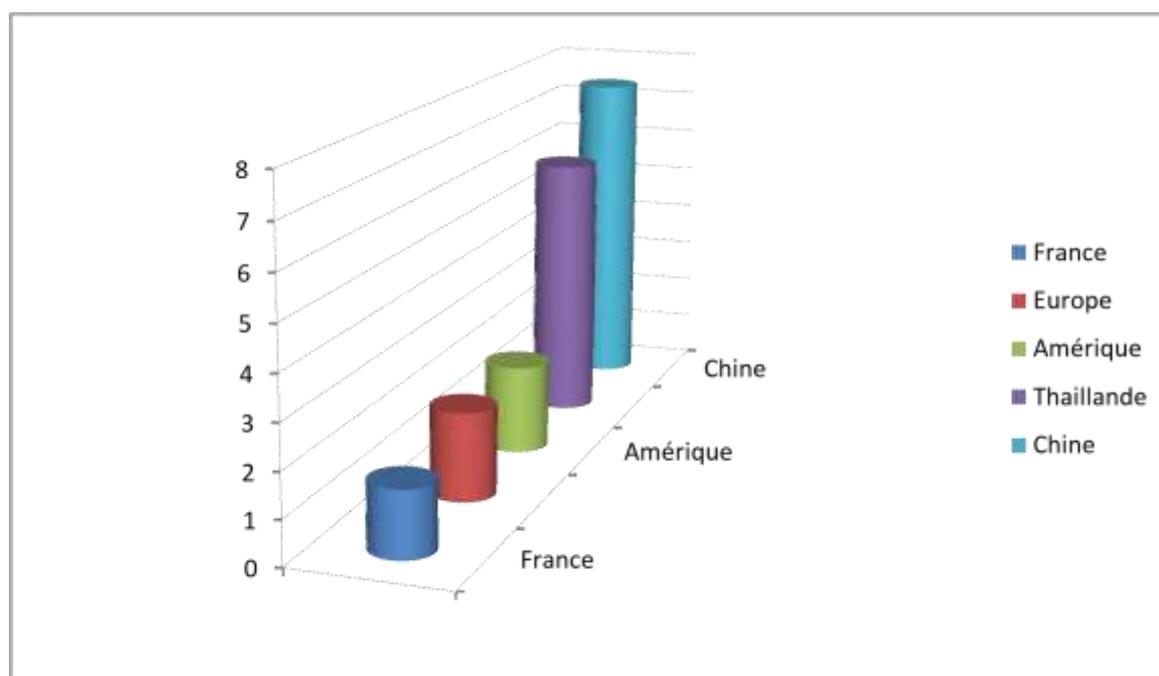


Figure 4: Incidence annuelle des AM dans différents pays [52]

2. Facteurs de risque :

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

2.1. Agents toxiques :

a. Toxiques professionnels : [4, 70, 71]

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

b. Toxiques médicamenteux :

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

Il existe de façon vraisemblable une susceptibilité individuelle chez environ 1/100.000 à 1/200.000 des malades face à un agent médicamenteux donné. Dans ce cas, le mécanisme conduisant à une AM n'est pas encore élucidé. Il implique probablement un processus immunologique [42].

A côté des agents médicamenteux, le traitement par certaines herbes médicinales dont la composition n'est pas connue, ainsi que l'usage de drogues (ecstasy et héroïne) [72] ont été associés à certains cas d'AM. Enfin, les vaccinations ont été étudiées dans l'enquête française et ne sont pas reliées à un excès de risque d'AM [1].

Tableau I:Agents physiques ou chimiques considérés comme myélotoxiques : [73]

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

Chlordiazépoxyde	Radio-isotopes (usage industriel, laboratoires de recherche biologique).
Cimétidine	
Indométacine	
Méprobamate	
Métiamide	

2.2. Agents infectieux :

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

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

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

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

b. infections virales :

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

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

Le virus d'Epstein-Barr ou EBV, responsable de la mononucléose infectieuse, est susceptible d'entraîner à la phase aiguë de la primo-infection une thrombopénie et même une pancytopénie. Des cas individuels d'aplasie médullaire associée à ce virus ont été également rapportés [1].

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH s'accompagne d'une pancytopénie. Celle-ci survient le plus souvent au stade de sida. Le mécanisme exact par lequel ce virus inhibe l'hématopoïèse in vivo reste incertain. De plus, sa capacité à infecter des précurseurs CD34+ est toujours très discutée. Des mécanismes moins directs, comme la génération d'anticorps dirigés contre les cellules hématopoïétiques, la sécrétion de facteurs solubles inhibiteurs, l'inhibition médiée par les lymphocytes T, l'induction de l'apoptose par des

antigènes viraux et la dérégulation du réseau des cytokines intervenant dans l'hématopoïèse, sont probablement impliqués dans la physiopathogénie de ces pancytopenies [77].

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

c. Autres causes infectieuses :

Une grande étude épidémiologique menée récemment au Thaïlande a rapporté un risque significatif d'AM chez les éleveurs de canards et d'oies, ainsi qu'avec le manque de l'eau potable [58]. Il s'agit probablement d'une cause infectieuse liée aux mauvaises conditions d'hygiène en milieu rural.

2.3. Grossesse :

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

Le processus physiopathologique conduisant à une AM gestationnelle reste encore mal connu. Deux hypothèses ont été émises :

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

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

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

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

2.4. Maladies immunologiques :

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

En outre, des atteintes centrales plus ou moins dissociées des lignées sanguines sont décrites au cours de la fasciite à éosinophiles, et plus rarement au cours de la polychondrite et des polymyosites. De même, la maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle constitue un modèle d'aplasie médullaire profonde et toujours fatale, ce qui souligne encore le rôle des lymphocytes et des cytokines solubles qu'ils produisent [1, 42, 63].

2. 5. Syndrome d'hémoglobinurie paroxystique nocturne [49]

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

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

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

2.6. Facteurs génétiques:

Tout comme les autres maladies auto-immunes, il existe probablement en cas d'AM une susceptibilité individuelle génétique liée à l'antigène HLA-DR2 (prévalence deux fois plus

élevée par rapport à la population générale) [44] et à l'HLA DR 15 avec ses deux allèles: DRB 1 * 1501 et DRB 1 * 1502 [44-45].

D'autre part, certains désordres génétiques impliqués dans la genèse des AM constitutionnelles ont été récemment décrits chez une minorité de patients atteints d'AM acquise typique. Il s'agit en particulier [4, 11, 87] :

- **de l'anémie de Fanconi** qui est la plus fréquente. C'est une affection à transmission autosomique récessive. Le tableau classique associe une petite taille, une dysmorphie faciale, des anomalies cutanées et des pouces et une pancytopenie d'apparition secondaire s'aggravant avec l'âge. Le diagnostic repose sur l'étude cytogénétique des lymphocytes circulants qui montre un excès de cassure chromosomique accentuée par des agents alkylants (mithomycine C "MCC", diépoxybutane "DEB", et chlorméthine). La génétique a mis en évidence une hétérogénéité génétique de la maladie, impliquant le rôle d'au moins 8 gènes (*FANCA*, *FANCC*, *FANCG*) aux fonctions inconnues, affectés par de nombreuses mutations (65% étant des mutations de *FANCA*).
 - **de la dyskératose congénitale** se traduisant par une pigmentation réticulée de la peau, des leucoplasies muqueuses, et une dystrophie unguéale. Le développement d'une insuffisance médullaire est plus tardif. Le diagnostic repose sur la clinique et l'analyse des antécédents familiaux. Les formes à transmission liée à l'X sont liées à une mutation du gène *DKC1*, codant pour une protéine basique : "la dyskérine".
- Une étude récente suggère que cette protéine pourrait intervenir dans le maintien des télomères. Ceux-ci apparaissent en effet de taille diminuée dans les cellules de patients atteints de cette anomalie, alors que l'activité télomérase paraît réduite. Il en résulte une sénescence précoce des cellules progénitrices responsables de l'insuffisance médullaire.
- **du syndrome de Shwachman-Diamond** associant une neutropénie et une insuffisance pancréatique externe. Un retard de croissance et des anomalies osseuses sont aussi rapportés. Il existe un risque notable d'évolution vers une AM sévère.

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

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

2.7. Facteur socio-économique :

La pauvreté est un facteur favorisant une AM. En effet, dans l'enquête cas témoins menée à Bangkok et dans deux régions rurales de la Thaïlande, le risque de survenue d'AM a été

inversement corrélé avec les revenus mensuels. Cela est dû vraisemblablement à des facteurs d'environnement, notamment les maladies infectieuses liées aux mauvaises conditions d'hygiène en zone rurale [89]. Ces résultats sont en accord avec ceux décrits en Afrique, plus précisément au Congo, où les couches les plus démunies étaient les plus concernées par la maladie, soit une proportion de 44% des cas [59]. Mais inversement, ce facteur de risque socioéconomique n'a pas été retrouvé dans les pays développés, notamment en France [65-66] et aux Etats-Unis [67]

3.4. DIAGNOSTIC DES AM

A. Diagnostic positif :

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

1. Signes cliniques [4, 9]:

Le début des symptômes est généralement brutal mais peut être plus insidieux. La présentation clinique dépend en effet de la gravité des cytopénies et de la rapidité d'installation des troubles. Elle s'exprime par un syndrome **d'insuffisance médullaire** globale ou dissociée comportant:

- un syndrome anémique : fait d'asthénie, de dyspnée d'effort, de vertige, de pâleur, parfois de tachycardie et de souffle systolique.
- un syndrome infectieux : la fièvre n'est jamais spécifique. Elle doit faire rechercher un foyer infectieux sous-jacent (sphère ORL, pulmonaire).
- un syndrome hémorragique : purpura pétéchial ou cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies, hématurie, et méno-métrorragies. Lors des thrombopénies majeures, les hémorragies gravissimes sont à craindre : hémorragie rétinienne mettant en jeu le pronostic fonctionnel oculaire et hémorragie cérébro-méningée engageant le pronostic vital. Un examen au fond d'œil ou même une TDM cérébrale semblent alors justifiés.

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

2. Signes biologiques :

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

• L'hémogramme [1, 4]

Par définition, il s'agit d'une atteinte des trois lignées sanguines. Des atteintes dissociées portant sur deux lignées ou bicytopénies peuvent toutefois représenter la forme débutante de la maladie.

L'hémogramme montre habituellement une pancytopenie plus ou moins sévère. L'anémie est en général profonde, normochrome, normocytaire parfois discrètement macrocytaire (VGM jusque 105 fl.) du fait du simple ralentissement des mitoses. L'existence d'une réticulocytose basse (inférieure à $50 \times 10^9/l$) atteste du caractère central du déficit.

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

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

• **Le myélogramme [1, 90, 91]**

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

Dans les aplasies médullaires, le frottis de moelle est typiquement désertique ou nettement appauvri, notamment en érythroblastes et précurseurs granulomonocytaires. Le nombre des mégacaryocytes est diminué. Tous les stades de maturation sont concernés et l'aspect cytologique des cellules résiduelles est normal. Il est possible d'observer un pourcentage augmenté des éléments non myéloïdes : lymphocytes et/ou plasmocytes matures, cellules histiocytaires et macrophages, témoignant alors de la diminution des cellules de la lignée myéloïde.

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

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

• **La biopsie ostéo-médullaire :**

La biopsie ostéo-médullaire est réalisée en crête iliaque postérieure par prélèvement, sous anesthésie locale, d'un cylindre ostéo-médullaire à l'aide d'un trocart emporte-pièce. Les coupes réalisées après inclusion en paraffine ou résine plastique permettent de mieux préciser la structure de la moelle [91].

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

l'absence de cellules anormales, de signes d'inflammation spécifique et de myélofibrose [1, 4, 90].

L'étude histologique des biopsies ostéo-médullaires tient compte de la quantité inversement proportionnelle des cellules hématopoïétiques et des adipocytes. Elle permet de quantifier la richesse médullaire selon une classification en 5 stades, établie par *Duhamel* [92], non utilisée dans notre étude (voir figure n° 6).

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

- chez le nourrisson, elle est de stade 4 voire de stade 5 ;
- chez l'adulte elle varie entre le stade 2 et le stade 4 ;
- après 60 ans, elle n'est que de stade 1 à stade 3.

Dans les formes de diagnostic difficile lorsque la moelle est hétérogène, c'est à dire pauvre dans un territoire et riche dans un autre, on fait appel à des techniques isotopiques.

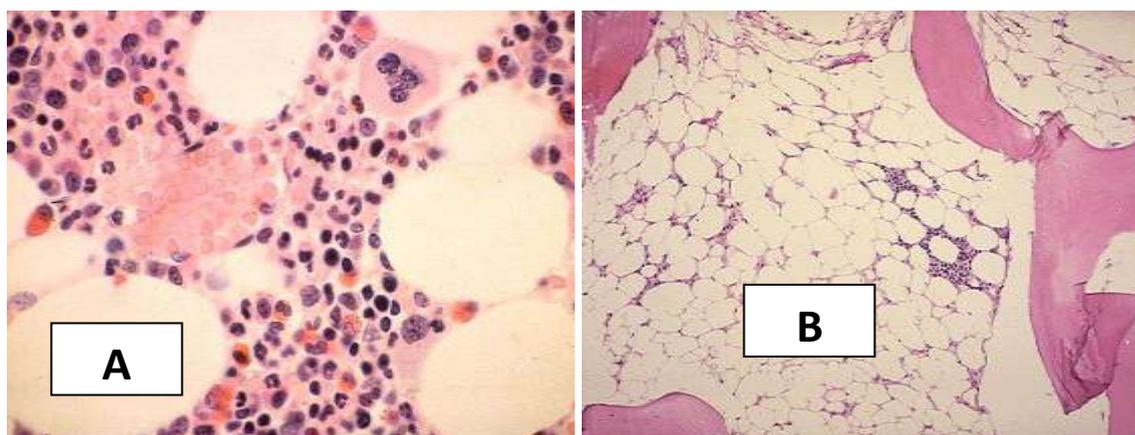


Figure 5: Aspect d'une moelle osseuse normale [A] et aplasique [B] à la BOM [93]

- **Stade 0** : les espaces médullaires ne contiennent que des adipocytes (moelle dite Sureau).
- **Stade 1** : une à trois cellules hématopoïétiques se rencontrent entre les adipocytes.
- **Stade 2** : les cellules hématopoïétiques forment des nids de 10 à 20 cellules.
- **Stade 3** : les cellules hématopoïétiques sont très nombreuses et qu'il y a moins de 10 mais plus de 5 adipocytes par champ optique.
- **Stade 4** : les adipocytes sont moins de 5 par champs.
- **Stade 5** : la plupart des champs observés sont dépourvus d'adipocytes.

Figure 6: classification de la richesse médullaire établie par Duhamel [92]

B. Diagnostic de gravité :

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

Sont considérés comme éléments de gravité :

- **des critères cliniques :**

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

Tableau II: Grades de sévérité des syndromes infectieux et hémorragiques d'une AMA (D'après la classification du registre français d'étude des aplasies médullaires) [66]

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

- **des critères biologiques :**

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

- **critères sanguins:** "polynucléaires neutrophiles inférieurs ou égaux à $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ", "plaquettes inférieures ou égales à $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ " et "réticulocytes inférieurs ou égaux à $24 \times 10^3/\text{mm}^3$ ".
- **critères médullaires:** hématopoïèse représentée par moins de 25% de cellules myéloïdes ou de 25 à 50% de cellules myéloïdes dans une moelle de cellularité diminuée en dessous de 30%.

Il y'a aussi lieu de souligner que l'indice de Camitta a une sensibilité voisine de 90 % lorsqu'il est testé sur la cohorte du registre français, mais sa spécificité est inférieure à 50 %. Cela implique que certains patients à critères pronostiques péjoratifs ont néanmoins une survie prolongée.

Enfin, d'après le groupe européen "European Group for Blood and Marrow Transplant ou EBMT", une AM est dite **très sévère (AMTS)** si les critères de Camitta sont présents mais avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $0,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ [96].

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

Toutefois, une pancytopenie ne signifie pas obligatoirement la présence d'une aplasie médullaire sous jacente. En effet, il faut systématiquement éliminer certaines hémopathies pouvant se traduire par un tableau clinique d'insuffisance médullaire. Il s'agit en particulier [2, 4, 11, 63].

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

C. Diagnostic étiologique [4, 11, 12]:

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

L'examen clinique peut révéler l'existence de signes évoquant une aplasie d'origine congénitale, particulièrement un syndrome dysmorphique caractéristique de l'anémie de Fanconi. Enfin, certains examens paracliniques s'avèrent nécessaires, et pourront apporter des arguments confirmant ou infirmant certaines étiologies:

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

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

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

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

3.5. TRAITEMENT DES AM :

Le traitement médical actuel des AM a pour principaux objectifs:

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

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

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

A. Traitement symptomatique :

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

1. Transfusion sanguine :

1.1. Correction de l'anémie :

L'hémoglobine doit être maintenue au dessus de 7 g / dl. Les culots globulaires transfusés doivent être phénotypés, déleucocytés, de préférence irradiés pour lutter contre la GvH post transfusionnelle bien qu'elle soit exceptionnelle [4, 9].

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

administrés très tôt [98]. Le plus ancien est la déféroxamine (Desféral ®), administrée par voie parentérale à la dose de 20 à 50 mg/kg/jour.

Actuellement, d'autres produits sont disponibles : la déféripone (Ferriprox ®ou Kelfer ®), administrée par voie orale à la dose de 75 mg/kg/jour en trois prises, et le déférasirox (Exjade ®), actif par voie orale à la dose de 25-30 mg/kg/jour [99].

1.2. Correction de la thrombopénie : [4, 9]

La transfusion plaquettaire doit être proposée seulement s'il existe un syndrome hémorragique préoccupant et pour maintenir un chiffre supérieur à $10 \times 10^9/l$ de plaquettes. Cette économie transfusionnelle est capitale compte tenu du choix potentiel de la greffe et de la lenteur de correction de la thrombopénie sous traitement immunosuppresseur. En effet, le risque d'immunisation, et donc d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire, croît avec le nombre de transfusions (40% après 50 transfusions).

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

2. Traitement anti-infectieux [4, 100]:

Dans les AM, le risque infectieux est élevé dès que les PNN sont inférieurs à $0,5 \times 10^9/l$ pendant plus de 10 jours. Il est aussi favorisé par les traitements immunosuppresseurs.

D'une part, tout épisode fébrile chez un patient neutropénique est une urgence thérapeutique. Il doit faire rechercher une septicémie et un foyer infectieux ainsi que le germe responsable, généralement d'origine endogène (colibacille, staphylocoque, streptocoque). Une antibiothérapie empirique bactéricide par voie parentérale s'impose dans un délai bref. Elle associe en règle générale une céphalosporine de troisième génération et un aminoside, quand la fonction rénale le permet.

La place des glycopeptides (Vancomycine ou Teicoplanine) en première intention est discutée en l'absence de point d'appel infectieux cutané. Cependant, leur adjonction semble justifiée en cas de persistance de la fièvre au delà de 48 heures.

D'autre part, la persistance d'un terrain fébrile non documenté sous antibiothérapie à large spectre de plus de 3 jours, doit faire évoquer une infection à champignons (Candida, Aspergillus). Un traitement antifongique empirique est la règle dans ce cas.

Enfin, il faut rappeler l'intérêt possible des transfusions de concentrés leucocytaires, même si elles sont devenues exceptionnelles aujourd'hui, dans les cas de cellulites du périnée.

B. Traitement étiopathogénique :

La décision d'un traitement spécifique s'impose en urgence une fois que le malade est stabilisé sur le plan clinique (contrôle de l'hémorragie et traitement de l'infection quand elle existe). L'âge

du patient, la sévérité de son aplasie ainsi que la présence ou non d'un donneur HLA-identique conditionnent fortement le choix [2, 10, 11]. Parmi les traitements indiqués, citons :

-l'allogreffe de moelle osseuse.

-les traitements immunosuppresseurs.

1. Greffe de moelle osseuse allogénique (GMO) :

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

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

1.1. Indications [2]:

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

1.2. Principes et méthodes:

1.2.1. Choix du donneur [104]:

Les donneurs sont habituellement des frères ou sœurs porteurs des mêmes antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA classe I A et B, classe II DP, DQ et DR). Chaque patient a 25% de chance d'avoir un frère ou une sœur de génotype HLA identique.

Les antigènes du système HLA ont initialement été définis de façon sérologique pour ceux de la classe I et par culture mixte lymphocytaire pour la classe II. Actuellement, le typage HLA est réalisé par biologie moléculaire grâce à la technique **PCR-SSO** ou Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Oligonucleotide (l'ADN est amplifié par PCR puis hybridé avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques de séquences des gènes de classe II). Cette technique a permis la mise en évidence des allèles DRB 1, DQB 1 et DPB 1.

Par ailleurs, le typage HLA en biologie moléculaire des donneurs non apparentés permet de rechercher, pour chaque patient, le donneur présentant la compatibilité la plus étroite possible. Il a été en effet démontré dans cette situation que les différences HLA et la sévérité de la réaction du greffon contre l'hôte (ou GvH) sont liées.

1.2.2. Différents types de greffons :

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

• Greffon médullaire:

Le donneur est prélevé sous anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques postérieures et, si besoin, des crêtes iliaques antérieures et du sternum. A chaque aspiration, une faible quantité de moelle (3 à 5 ml) est prélevée [103].

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

• Greffon de sang périphérique

Un greffon de cellules souches périphériques (CSP) peut être constitué à partir d'un prélèvement sanguin après mobilisation par facteurs de croissance hématopoïétiques. Ce type de greffon contient en moyenne quatre fois plus de cellules souches CD34+ qu'un greffon médullaire [103-104].

• Sang placentaire [107, 108, 109]:

Les cellules du sang placentaire sont prélevées à la naissance et congelées. La quantité de cellules nucléées nécessaire est de 3×10^7 /kg de poids du receveur.

Ces cellules souches ont des capacités de prolifération et d'expansion plus grandes. En outre, la "naïveté" du système immunitaire pourrait diminuer l'intensité et la fréquence de la GvH. Ces propriétés permettent de pratiquer ces greffes dans des situations où il existe une ou plusieurs différences HLA.

1.2.3. Conditionnement pré-greffe :

Actuellement, le conditionnement de référence dans les aplasies médullaires acquises sévères, en cas d'allogreffe en situation HLA compatible, est l'association du sérum antilymphocytaire (15 mg/Kg/jour pendant 5 jours) et du cyclophosphamide (200 mg /kg/jour répartie en 4 doses quotidiennes) [1 1 0].

Par ailleurs, le protocole de conditionnement doit être plus fortement immunosuppresseur dans les greffes réalisées en situation **non compatible**, et ce en raison du risque accru de réaction du greffon contre l'hôte, de non-prise et de rejet [103]. De ce fait, l'EBMT préconise à présent l'emploi de faibles doses de cyclophosphamide ($300 \text{ mg/m}^2 \times 4$ jours) en association avec de la fludarabine ($35 \text{ mg/kg} \times 4$ jours) et du sérum antilymphocytaire [10].

1.3. Complications post-greffe :

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

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

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

La fréquence et la gravité de la GVHD imposent un traitement préventif systématique. Il consiste en l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur en post-greffe, associant habituellement de la **ciclosporine**, du **méthotrexate**, et des **corticoïdes**. Le traitement curatif est indiqué pour les GVHD de haut grade de sévérité. Il fait appel à de fortes doses de corticoïdes ou à du sérum antilymphocytaire. Des résultats encourageants ont été également rapportés avec de nouveaux immunosuppresseurs (le Mycophénolate mofétil ou MMF).

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

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

L'HVG demeure une complication rare (moins de 2 %) après une greffe de moelle génodentique, utilisant un conditionnement plus immunosuppresseur.

Elle est favorisée par :

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

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

1.3.3. Complications infectieuses : [104]

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

Le déficit de l'immunité cellulaire, persistant environ 12 mois, se traduit également par un risque accru d'infections bactériennes (salmonelles, mycobactéries, légionnelles...), fongiques (candidoses, aspergilloses...) ou parasitaires (pneumocystose, toxoplasmose...).

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

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

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

1.4. Résultats de la greffe:

1.4.1. En situation HLA-identique:

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

L'analyse des facteurs pouvant expliquer ces résultats satisfaisants a souligné le rôle des mesures de réanimation hématologique (antibiotiques, antiviraux, politique transfusionnelle) et surtout le bénéfice des nouveaux protocoles de conditionnements pour la greffe, notamment l'introduction de la ciclosporine dans la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte [3].

Néanmoins, certains facteurs influent défavorablement sur la survie chez les sujets aplasiques allogreffés. Il s'agit en particulier [10]:

- des transfusions multiples avant la greffe ;
- de l'âge avancé des patients (résultats moins encourageant chez les sujets âgés de plus de 40 ans comparativement aux sujets plus jeunes);
- du traitement préalable à la greffe par du SAL ou des androgènes ;
- de l'emploi de l'irradiation dans le conditionnement pré-greffe ;
- de la survenue d'une GVHD aigüe de haut grade de sévérité.

1.4.2: En situation non HLA-identique [10]

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

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

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

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

2. Traitements immunosuppresseurs :

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

L'efficacité de ce traitement conforte les arguments physiopathologiques évoqués in vitro. Il permet bien évidemment la reconstitution hématologique en bloquant l'activité inhibitrice des lymphocytes T. De façon plus intéressante, il donne un taux de survie à long terme qui est proche de la GMO dans certains cas (voir figure n°7).

Toutefois, l'hématopoïèse d'un patient après traitement immunosuppresseur reste profondément anormale et potentiellement sujette à une évolution clonale (HPN, myélodysplasie ou leucémie aiguë) [1-9-10]

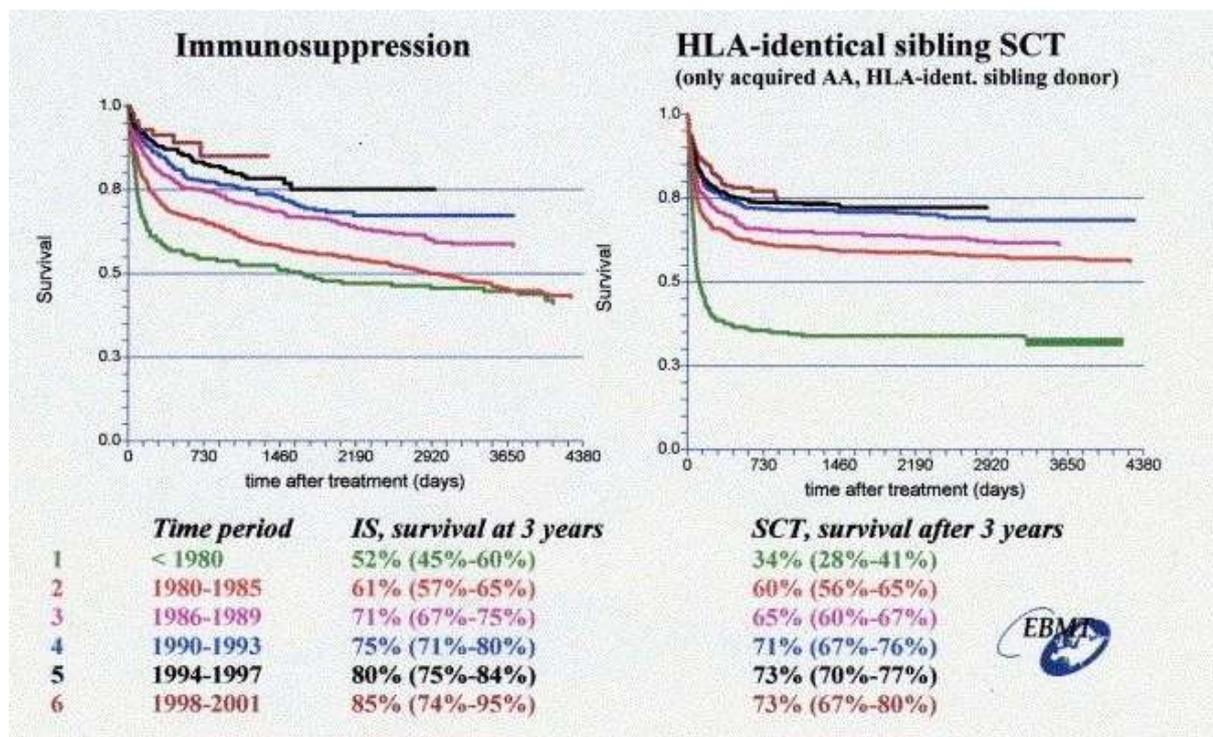


Figure 7: La survie après greffe HLA-identique et traitement immunosuppresseur dans les AM (D'après le registre de l'EBMT pour l'an 2003) [10]

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

2.1. Sérum antilymphocytaire (SAL):

L'emploi du sérum antilymphocytaire dans le traitement des AM a été initié en France par le professeur *Mathé* [33]. En fait, ce sont *Speck* et ses collègues qui ont mené les premières expériences in vitro à partir de modèles animaux (lapins après induction d'une aplasie toxique) pour démontrer l'effet de ce traitement au cours des AM [2].

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

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

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

D'une part, les hémorragies et les infections ne sont pas des contre-indications absolues du SAL [115]. L'administration de ce dernier doit se faire par perfusion intraveineuse de longue durée (6 heures) après une prémédication antiallergique de type hydroxyzine (atarax®) et paracétamol [112, 115].

D'autre part, la posologie préconisée chez les patients aplasiques est de 15 mg/Kg/jour en une seule cure intraveineuse de 5 jours [116]. On peut obtenir une réponse dans un délai médian de 120 jours. Il semble alors approprié d'avoir au moins 4 mois de recul pour faire une deuxième tentative par une autre cure de ce sérum. Cette réponse peut être complète (RC), se définissant selon les critères établis par l'EBMT pour une AM sévère comme suit: une indépendance transfusionnelle avec une hémoglobine > 11g/dl, des polynucléaires neutrophiles > 1500/mm³, et des plaquettes >100.000/mm³. Elle peut aussi être partielle (RP) nécessitant la présence d'une indépendance transfusionnelle, avec un seuil de 8g/dl pour l'hémoglobine, 500/mm³ pour les PNN et 30 000/mm³ pour les plaquettes [117].

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

2.2. Ciclosporine (Cis.) :

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

Cette molécule agit en bloquant la synthèse de certaines lymphokines, en premier lieu de l'interleukine 2. Il s'en suit une inhibition sélective de l'expansion clonale des lymphocytes T. Au niveau cellulaire, cette molécule pénètre dans le cytoplasme et se lie à la ciclophiline. Le

complexe ainsi formé bloque la calcineurine et inhibe la transcription des gènes codant pour les cytokines comme l'IL2, IL4, IFN-gamma et le TNF-alfa [112].

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

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

Par ailleurs, les effets indésirables de la ciclosporine se traduisent principalement par : une néphrotoxicité d'où la nécessité de la surveillance des taux sériques de la Cis. et de la fonction rénale, une hypertension artérielle, une neurotoxicité (tremblement fin des extrémités, paresthésies...), une hépatotoxicité, une hypertrophie gingivale, un hirsutisme, et une hyperkaliémie. A long terme, la complication essentielle est l'hypercholestérolémie avec élévation du LDL cholestérol. Le traitement par ciclosporine favorise aussi la survenue d'infections, notamment à *Pneumocystis carinii* dont la prophylaxie fait appel à une administration de la pentamidine par voie inhalée [3, 42, 112].

2.3. Autres molécules d'utilisation récente :

2.3.1. Mycophénolate mofetil ou MMF (Cellcept®) :

Le Mycophénolate mofetil est un dérivé synthétique de l'acide mycophénolique. C'est un antagoniste compétitif de l'inosine phosphate déshydrogénase, enzyme clé de la synthèse de novo des bases puriques. Cet agent inhibe ainsi la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire [3].

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

Le bénéfice de ce nouveau produit reste cependant controversé. En effet, les auteurs dans cette étude impliquent le rôle de l'amélioration des moyens de réanimation hématologique plutôt que l'action de cette molécule [121].

2.3.2. Sirolimus (Rapamune ®):

Le Sirolimus ou Rapamycine est une molécule hydrophobe. Elle a pour transporteur une protéine de liaison du cytosol (FK-BP 12). Le complexe ainsi formé bloque la synthèse des lymphocytes T en inhibant l'action de la phosphatidylinositol kinase qui bloque en phase G₁ de la division cellulaire [3, 112].

Le Sirolimus a été tenté dans le traitement des AM en association avec la Cis. et le SAL. Les résultats rapportés n'étaient pas meilleurs que ceux des deux agents administrés en monothérapie [3].

2.3.3. Daclizumab (Zenapax) :

Le Daclizumab est un anticorps monoclonal anti-récepteur des lymphocytes activés (anti-récepteur de l'interleukine 2 ou Anti-RIL2) [12, 42].

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

2.3.4. Alemtuzimab (Mabcampath®) [3-12]:

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

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

3. Autres thérapeutiques d'AM :

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

3.1. Les facteurs de croissance hématopoïétiques(FCH):

Comme cela a été précisé dans le chapitre concernant la physiopathologie, l'AM ne semble pas être liée à un déficit de facteurs de croissance hématopoïétiques. Il serait donc déraisonnable de penser qu'on pourrait guérir un malade aplasique par ces substances seules ou associées entre elles.

Est-ce à dire qu'il n'existe pas d'indication pour l'utilisation des facteurs de croissance tel que le G-CSF ?

Il y'a en effet une indication du G-CSF dans deux situations [123]:

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

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

Les autres facteurs de croissance ne doivent être utilisés dans l'AM qu'avec une extrême prudence [124]. Le GM-CSF par exemple a contribué à l'aggravation d'hémorragie chez ces patients aplasiques. Si on doit y recourir pour traiter une infection fongique, il serait peut-être judicieux d'utiliser des doses plus faibles.

L'IL6 s'est avéré d'une toxicité sévère, se traduisant par des syndromes hémorragiques et l'apparition brutale d'anémie.

Le **stem cell factor** et la **thrombopoïétine** quant à eux n'ont pas été évalués dans les aplasies médullaires.

3.2. Les androgènes :

Les androgènes ont été utilisés seuls pour traiter les aplasies médullaires dans les années 1960 et, depuis, en association avec le SAL. Leur efficacité en monothérapie dans certaines formes modérées de la maladie a été décrite, notamment leur action sur l'érythropoïèse [125, 126]. L'avènement de la Cis. dans le traitement des AM, datant de 1984, a restreint l'usage de l'association SAL androgènes.

Plusieurs types d'androgènes ont été utilisés successivement dans le traitement de cette maladie. La Noréthandrolone (**Nilevar**® à 10 mg) a été le plus utilisé. La posologie est de 1 mg/Kg/jour (soit 1 comprimé/ 10Kg/jour) par voie orale pendant six mois suivi d'une décroissance très progressive [113].

Par ailleurs, les effets indésirables des androgènes sont représentés essentiellement par les signes de virilisation, la toxicité hépatique et le risque d'adénocarcinome hépatique [4].

3.3. Les corticoïdes [2, 113]:

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

1- l'emploi de fortes doses de Méthyl-prednisolone selon un schéma débutant à 20mg/kg/jour ou à 5mg/kg/jour par voie intraveineuse du jour 1 à 5.

La dose est réduite de moitié du jour 6 à 10 puis diminuée de façon progressive pour être interrompue à j+30.

Cette modalité est actuellement abandonnée en raison de sa forte toxicité à moyen et à long terme, notamment le risque de nécrose osseuse avasculaire.

2- l'emploi de la Méthyl-Prednisolone comme prévention des réactions anaphylactiques et de la maladie sérique à des doses variant de 1 à 2 mg/kg/jour pendant la durée du traitement immunosuppresseur par SAL et poursuivie à la sortie de l'hôpital pour être progressivement diminuée et arrêtée à j+30.

Il n'existe donc à présent aucune place pour les corticoïdes délivrés seuls dans le traitement d'AMA. Ils sont préconisés en association avec le SAL pour prévenir la maladie sérique.

3.4. Le Cyclophosphamide :

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

Suite à ce travail, une étude randomisée comparant le cyclophosphamide au SAL a été conduite par le groupe d'hématologie du National Herat Lung and Blood Institute de Bethesda. Elle a été arrêtée prématurément après l'inclusion de 31 patients, vu que les taux d'infections fongiques et de décès précoces dans le bras cyclophosphamide étaient significativement supérieurs à ceux observés avec le bras SAL [128].

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

IV. Méthodologie

1. Cadre et lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée dans l'unité d'oncologie pédiatrique du département de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Bamako.

1-a. CHU Gabriel Touré :

Situé au centre de la ville, le CHU Gabriel Touré reçoit les patients de toutes les communes de Bamako et ceux référés par les autres localités du Mali. Malgré l'existence des centres de santé communautaires, les centres de santé de référence et les trois (3) autres Hôpitaux de 3^e référence, l'affluence reste encore très élevée.

1-b. Le département de pédiatrie :

Il comporte :

- Un service de consultation externe situé au premier étage du bureau des entrées comportant une salle d'attente, une salle de pesées, une salle de jeux, quatre bureaux de consultation, un bureau pour médecin, un bureau pour la surveillante, une salle de soins et une toilette.
- Le service d'hospitalisation qui est un bâtiment en étage et composé de :
 - Au Rez de chaussé : le service des urgences pédiatriques, l'unité de prise en charge des malnutris sévères, le centre d'excellence pour la prise en charge du VIH, le box de consultation d'Oncologie, le box de consultation de la drépanocytose, la pédiatrie I et II, une salle pour les internes, une salle de soins, une unité CVD, la salle de cours et des bureaux pour médecin.
 - A l'étage : la pédiatrie IV, l'unité d'oncologie pédiatrique, la néonatalogie, l'unité de soins mère kangourou, les salles individuelles d'hospitalisation, une bibliothèque et des bureaux administratifs.

1-c. L'unité d'oncologie pédiatrique :

➤ **Les locaux :**

L'unité comprend dix (10) salles individuelles d'hospitalisation, trois (03) bureaux pour des médecins, une (01) salle de soins et un (01) salle de préparation de chimiothérapie avec une hotte. Une salle située au rez de chaussé sert d'hôpital de jour et de salle de gestes (Myélogramme, cytoponction...).

➤ **Le personnel :**

Il est composé de quatre (04) oncologues pédiatres, quatre (04) infirmières formées à l'oncologie et de médecin assistant de recherche clinique (ARC). L'unité reçoit des étudiants de la faculté de médecine dans le cadre de leur thèse et des médecins en spécialisation de pédiatrie et d'hématologie adulte pour stage.

➤ **La prise en charge des patients :**

Le diagnostic d'AM était posé sur la base des résultats de la NFS, du myélogramme et du frottis sanguin. Les lames de cytologie des AM étaient lues par les deux oncologues pédiatres formés à la cytologie, puis une confirmation était demandée au laboratoire d'hématologie biologique de l'hôpital Robert-Debré de Paris s'il y a un doute diagnostique. La biologie moléculaire, la cytogénétique, l'immunohistochimie et la biopsie ostéo-médullaire ne sont pas effectuées au Mali par faute de plateau technique. L'examen histologique de la moelle osseuse prélevée par biopsie de la crête iliaque postérieure est d'une importance capitale pour le diagnostic et le pronostic des AM. Il permet d'étudier avec exactitude la richesse médullaire, les altérations de la charpente médullaire et d'apprécier l'étendue de la moelle grasseuse dont l'évaluation est importante. Les protocoles de chimiothérapie utilisés dans l'unité étaient celles du GFAOP qui donne gracieusement les médicaments. L'aplasie médullaire ne fait pas partie des pathologies ciblées par le GFAOP d'où l'inexistence de protocole pour l'aplasie médullaire et les médicaments sont à la charge de la famille. Le traitement est fait à partir des protocoles tirés de la littérature.

Protocole de traitement utilisé

➤ **Traitement de support**

- Antibiotique à large spectre
- Transfusion de concentrés érythrocytaire, de concentrés plaquettaires et souvent de sang total

➤ **Traitement spécifique**

Différents protocoles sont utilisés en fonction de leur disponibilité et leur possibilité :

- Corticothérapie haute dose : Méthylprednisolone 1 g / m² / j IVL pendant trois (3) jours
- Traitement immunosuppresseur : Cyclophosphamide à 5 mg / kg / j per os pendant 10 jours ;
- Androgène de synthèse : Noréthandrolone (Nilevar[®]) à 1 mg/kg/j)

Le résultat se juge après 3 à 6 mois de traitement.

2. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétro-prospective descriptive.

3. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée sur onze (11) ans, allant du 1^{er} janvier 2008 au 31 Décembre 2018.

4. Population d'étude :

Tous les enfants âgés de 0 à 15 ans traités à l'unité d'oncologie pédiatrique pour AM sur la base du résultat du myélogramme.

4-1. Critères d'inclusion :

- Etre âgé de 0 à 15 ans
- Avoir le diagnostic d'AM au myélogramme

- Etre traité et suivi dans l'unité pour AM.

4-2. Critères de non inclusion :

Les enfants ne répondant pas aux critères d'inclusion et ceux dont le dossier médical est inexploitable avaient été exclus.

5. Variables étudiées :

A partir des fiches d'enquêtes individuelles, les variables suivantes avaient été analysées :

- Les données sociodémographiques des parents,
- Les données sociodémographiques des patients,
- Les données cliniques des patients,
- Les données biologiques des patients,
- Les données thérapeutiques et évolutives des patients.

6. Définitions opérationnelles :

Nous avons adopté les définitions suivantes : selon OMS [129]

- Malnutrition aiguë modérée : si le rapport Poids/Taille est entre -2 et -3 z score
- Malnutrition aiguë sévère : si le rapport Poids/Taille est < -3 z score
- Maigreur marginale : si l'IMC est entre 17-18,4
- Maigreur modérée : si l'IMC est entre 16-16,9
- Maigreur sévère : si l'IMC est < 16,0

7. Considérations Ethiques :

Les informations recueillies à partir des dossiers médicaux des patients sont restées confidentielles.

8. Analyse des données :

Les données ont été saisies et analysées par la version 20 du logiciel SPSS, par Word 2016 et Excel 2016.

V. Résultats :

Durant notre période d'étude (2008-2018), 1632 patients avaient été admis dans l'unité d'oncologie pédiatrique parmi lesquels 29 avaient une aplasie médullaire soit une fréquence de 1,8%. Cette fréquence ne reflète pas le taux réel car certains patients vus en pédiatrie générale avec une NFS montrant une pancytopenie n'avaient jamais bénéficié du myélogramme, donc exclus par nos critères.

A – Caractéristiques sociodémographiques

1-Répartition des patients selon l'année d'admission

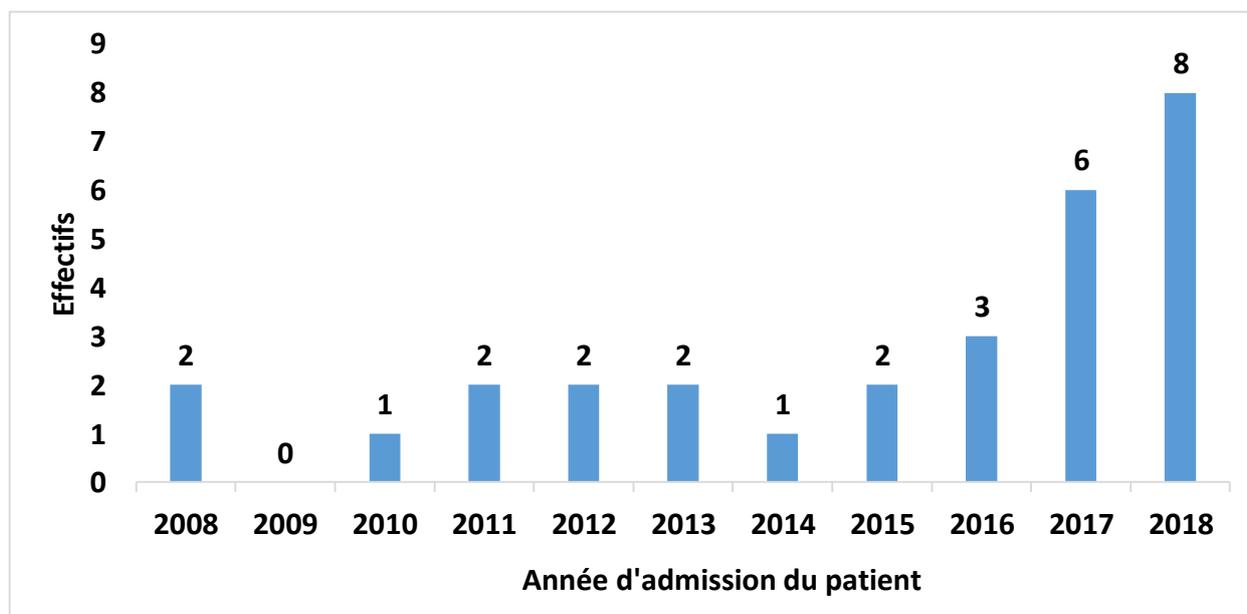


Figure 8: Répartition des patients selon l'année d'admission

Le nombre de cas d'aplasie avait augmenté d'année en année au cours des trois dernières années.

2- Répartition des patients selon l'âge

Tableau III: Répartition des patients selon l'âge

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage
[0 - 5 ans]	6	20,7
[6 – 10 ans]	10	34,5
[11 - 15 ans]	13	44,8
Total	29	100

La tranche d'âge de 11 à 15 ans était la plus représentée

3-Répartition des patients selon du sexe

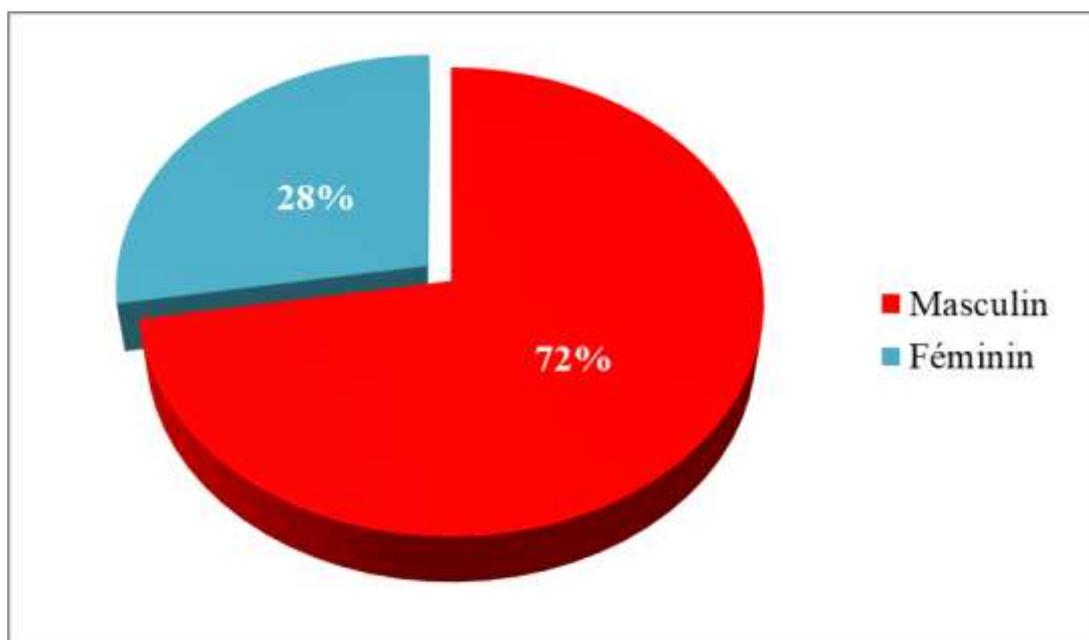


Figure 9: Répartition des patients selon le sexe

Le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio (M/F) de 2,6.

4-Répartition des patients selon la provenance

Tableau IV: Répartition des patients selon la région de provenance

Régions	Effectifs	Pourcentage
Bamako	12	41,4
Sikasso	6	20,7
Ségou	4	13,8
Kayes	2	6,9
Koulikoro	2	6,9
Hors du Mali □	2	6,9
Mopti	1	3,4
Total	29	100

La plupart des patients venait de Bamako.

□ = Côte d'Ivoire et du Gabon

5-Répartition des patients selon le niveau d'instruction du père**Tableau V: Répartition des patients selon le niveau d'instruction des pères**

Niveau d'instruction	Effectif	Pourcentage
Aucune	16	55,2
Primaire	7	24,1
Secondaire	1	3,4
Supérieur	3	10,3
Non précisé	2	7
Total	29	100

Plus de la moitié des pères n'avait aucune instruction.

6-Répartition des patients selon de la profession du père**Tableau VI: Répartition des patients selon la profession des pères.**

Profession de père	Effectif	Pourcentage
Commerçant	7	24,1
Fonctionnaire/salarié	4	13,8
Paysan / Ouvrier	18	62,1
Total	29	100

La majorité des pères était des paysans ou ouvriers

7-Répartition des patients selon le niveau d'instruction de la mère**Tableau VII: Répartition des patients selon le niveau d'instruction des mères**

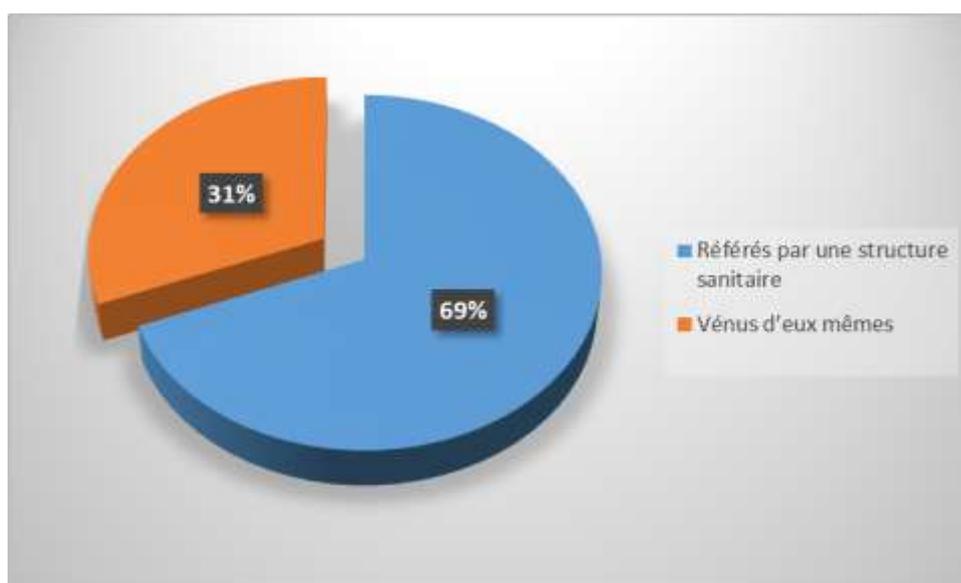
Niveau d'instruction	Effectif	Pourcentage
Aucune	18	62,1
Primaire	2	7
Secondaire	5	17,2
Supérieur	1	3,4
Non précisé	3	10,3
Total	29	100

La majorité des mères n'avait aucune instruction.

8-Répartition des patients selon la profession de la mère**Tableau VIII: Répartition des patients selon la profession de la mères**

Profession	Effectif	Pourcentage
Commerçante/vendeuse	1	3,4
Fonctionnaire	1	3,4
Ménagère	25	86,2
Elève/étudiante	2	7
Total	29	100

La majorité des mères était ménagère

B-Caractéristiques cliniques**1-Répartition des patients selon le mode d'admission****Figure 10: Répartition des patients selon le mode d'admission**

La majorité des patients avait été adressée par une structure sanitaire.

2-Recherche de facteurs de risque constitutionnels**2-1-Répartition des patients selon les facteurs de risques**

La consanguinité des parents était le seul facteur de risque retrouvé.

➤ Répartition des patients selon la consanguinité des parents

Tableau IIX: Répartition des patients selon la consanguinité des parents

Consanguinité	Effectif	Pourcentage
Non précisée	11	38
Pas de consanguinité	8	27,6
1 ^{er} degré	7	24,1
2e degré	3	10,3
Total	29	100

La notion de mariage consanguin a été retrouvée dans 34,4% des cas.

3-Signes cliniques

3-1- Répartition des patients selon le motif de consultation

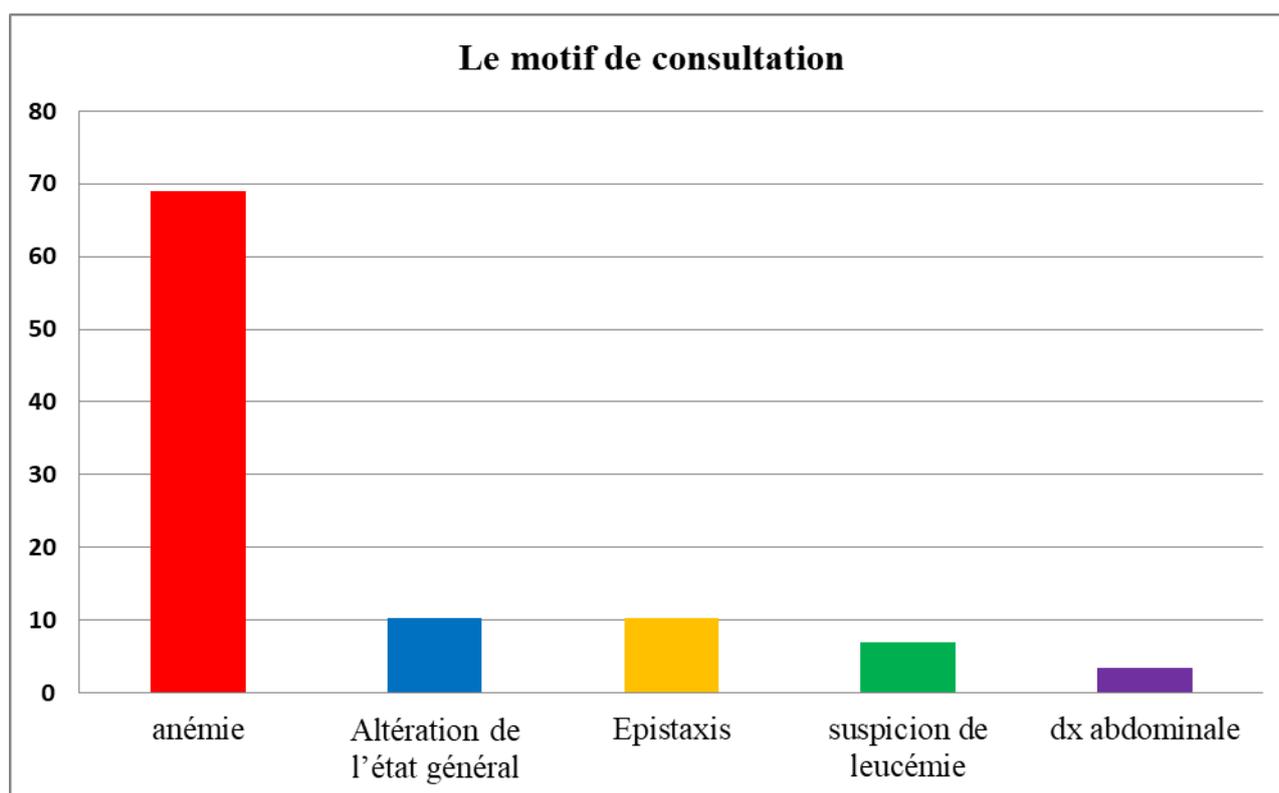


Figure 11: Répartition des patients selon le motif de consultation

L'anémie était le motif de consultation le plus fréquent.

3-2-Répartition des patients selon le délai de consultation**Tableau X: Répartition des patients selon le délai de consultation**

Délai de consultation en jour	Effectif	Pourcentage
< 30	1	3,4
30 -120	21	72,4
121 – 180	3	10 ,4
>180	4	13,8
Total	29	100

Le délai moyen de consultation était de 90,21 jours avec des extrêmes de 24 et 365.

3-3- Répartition des patients selon les signes de début**Tableau XI: Répartition des patients selon les signes de début**

Mode de consultation	Effectif	Pourcentage
Fièvre	17	58,7
Vertige	5	17,2
Epistaxis	4	13,8
Pâleur	2	6,9
Dyspnée d'effort	1	3,4
Total	29	100

La fièvre était le signe inaugural dans la majorité des cas

3-4- Répartition des patients selon l'état nutritionnel**Tableau XII: Répartition des patients selon l'état nutritionnel**

Etat nutritionnel	Effectif	Pourcentage
Maigreux sévère	19	65,5
MAM	3	10,3
Maigreux modérée	3	10,3
Normal	2	6,9
Maigreux marginale	2	6,9
Total	29	100

Nous n'avions pas noté de malnutrition aiguë sévère.

3-5- Répartition des patients selon l'état général à l'admission

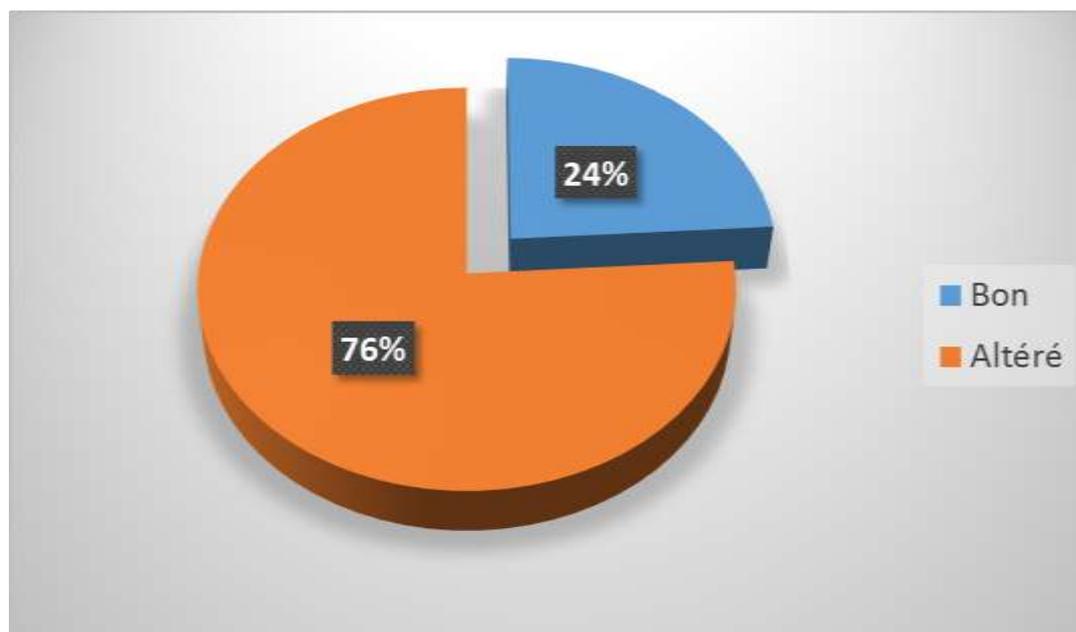


Figure 12: Répartition des patients selon l'état général à l'admission

La majorité des patients avait un EG jugé mauvais à l'entrée

3-6- Répartition des patients selon les signes physiques à l'entrée

Tableau XIII: Répartition des patients selon les signes physiques à l'entrée

Signes	Effectif	Pourcentage	
Pâleur cutanéomuqueuse	Marquée	25	86,2
	Modéré	3	10,3
Tachycardie	23	79,3	
Signes de lutte respiratoire	13	44,8	
Fièvre	11	37,9	
Souffle cardiaque	10	34,5	
Hépatomégalie	6	20,7	
Splénomégalie	5	17,2	
Tâches Purpuriques	5	17,2	
Saignement actif minime	3	10,3	

La pâleur était le signe physique le plus retrouvé.

3-7- Répartition des patients selon les syndromes

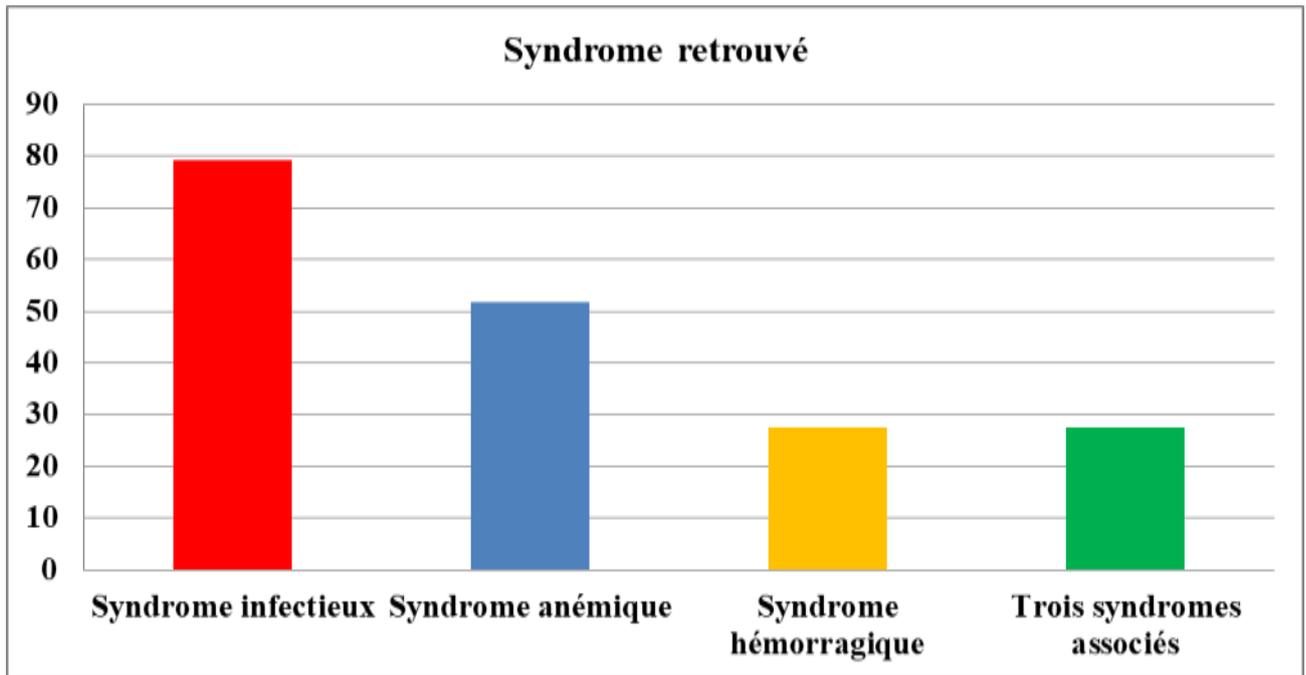


Figure 13: Répartition des patients selon les syndromes

Le syndrome infectieux était le plus retrouvé au diagnostic

3-8-: Répartition des patients selon les pathologies associées à l'aplasie

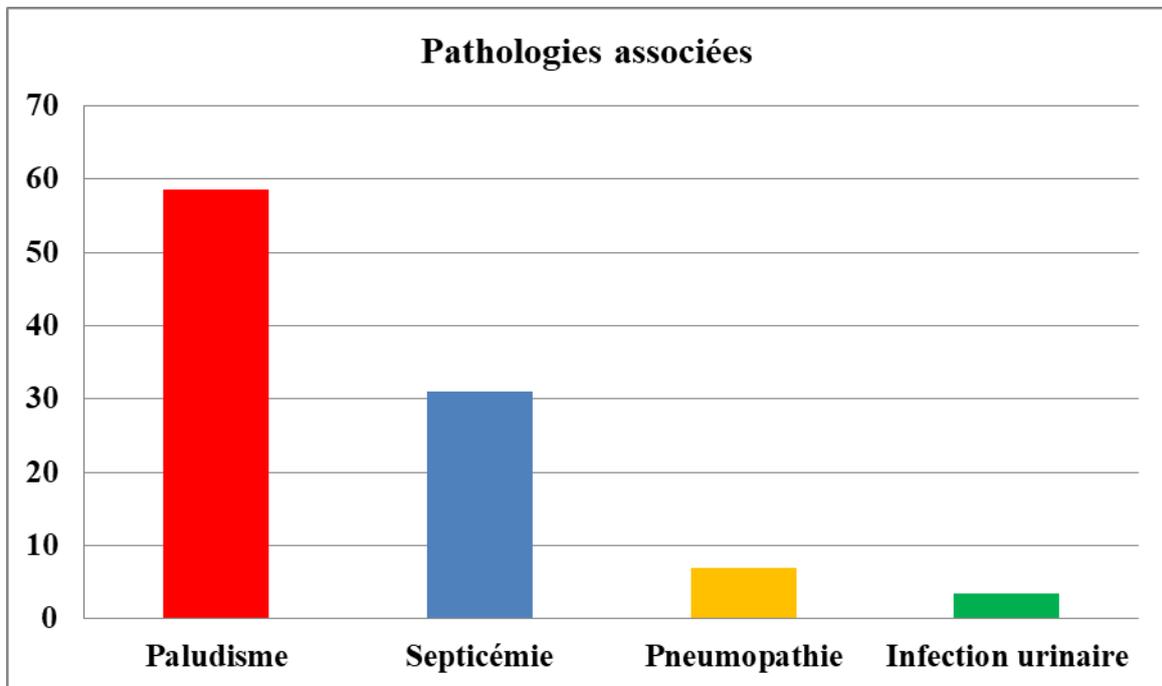


Figure 14: Répartition des patients selon les pathologies associées à l'aplasie

Le paludisme était le plus souvent associé à l'aplasie médullaire

4- Caractéristiques biologiques

4-1-Examens biologiques à visée diagnostique

a-Diagnostic Positif

- Répartition des patients selon les données de l'hémogramme

Tableau XIV: Répartition des patients selon les anomalies de la NFS

Anomalies	Effectif	Pourcentage
Anémie	27	93,1
Thrombopénie	25	86,2
Leucopénie	20	69
Neutropénie	19	65,5
Lymphopénie	8	27,6
Monocytopénie	7	24,1

L'anémie et la thrombopénie étaient les anomalies les plus fréquentes.

- Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

Tableau XV: Répartition des patients selon la profondeur de l'anémie

Hb en g / dl	Effectif	Pourcentage
< 5	10	34,5
5 – 7,99	15	51,7
8 – 10	2	6,9
>10	2	6,9
Total	29	100

La majorité des patients avait un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g / dl (86,2%)

➤ Répartition des patients selon le nombre de plaquettes

Tableau XVI : Répartition des patients selon la profondeur de la thrombopénie

Nombre de plaquettes / mm ³	Effectif	Pourcentage
< 20000	14	48,3
[20000 – 50000[7	24,1
[50000 – 150000[4	13,8
≥150000	4	13,8
Total	29	100

Près de la moitié des patients présentait une thrombopénie très sévère

➤ Répartition des patients selon le nombre de polynucléaires neutrophiles

Tableau XVII: Répartition des patients selon la profondeur de la neutropénie

PPN / mm ³	Effectif	Pourcentage
< 500	15	51,7
[500 – 1000[4	13,8
[1000 – 1500[5	17,2
≥1500	5	17,2
Total	29	100

Plus de la moitié des patients avait une neutropénie très sévère

➤ Répartition des patients selon le taux de réticulocytes

Tableau XVIII: Répartition des patients selon le taux de réticulocytes

Réticulocytes / L	Effectif	Pourcentage
< 20000	7	24,1
[20000 – 40000[5	17,2
[40000 – 60000[10	34,5
≥ 60000	7	24,1
Total	29	100

Le taux de réticulocyte moyen était de 40641,03 avec des extrêmes de 3440 et 85000.

- Répartition des patients selon le résultat du myélogramme et de la biopsie ostéo-médullaire
- ✓ Le myélogramme : réalisé chez tous les patients révélait une moelle osseuse désertique sans blastes.
- ✓ La biopsie ostéo-médullaire : aucun patient n'avait bénéficié de cet examen.

b-Recherche étiologique

- Répartition des patients selon le résultat de la sérologie de l'hépatite A, B et C

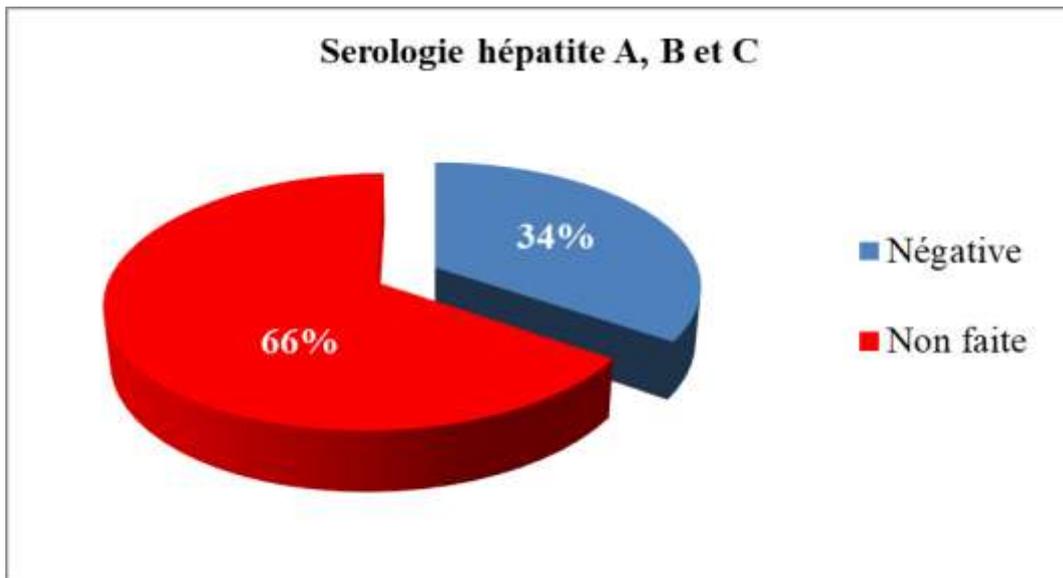


Figure 15: Répartition des patients selon le résultat de la sérologie de l'hépatite A, B et C

La sérologie des hépatites faite chez 34% des patients était négative

- Répartition selon la sérologie de l'hépatite B

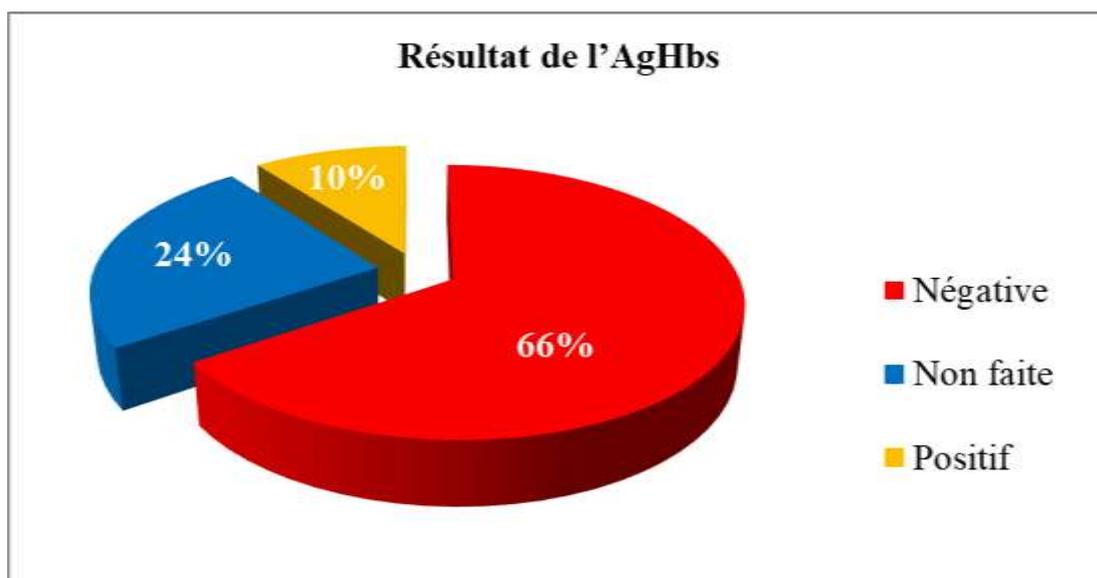


Figure 16: Répartition des patients selon le résultat de l'AgHbs

L'Ag Hbs était positive chez 10% des patients.

➤ Répartition des patients selon la sérologie du CMV



Figure 17: Répartition des patients selon le résultat de la sérologie du CMV

La sérologie du CMV faite chez 34,5% des patients était négative.

➤ Répartition des patients selon le résultat de la sérologie de l'EBV et du parvovirus B19

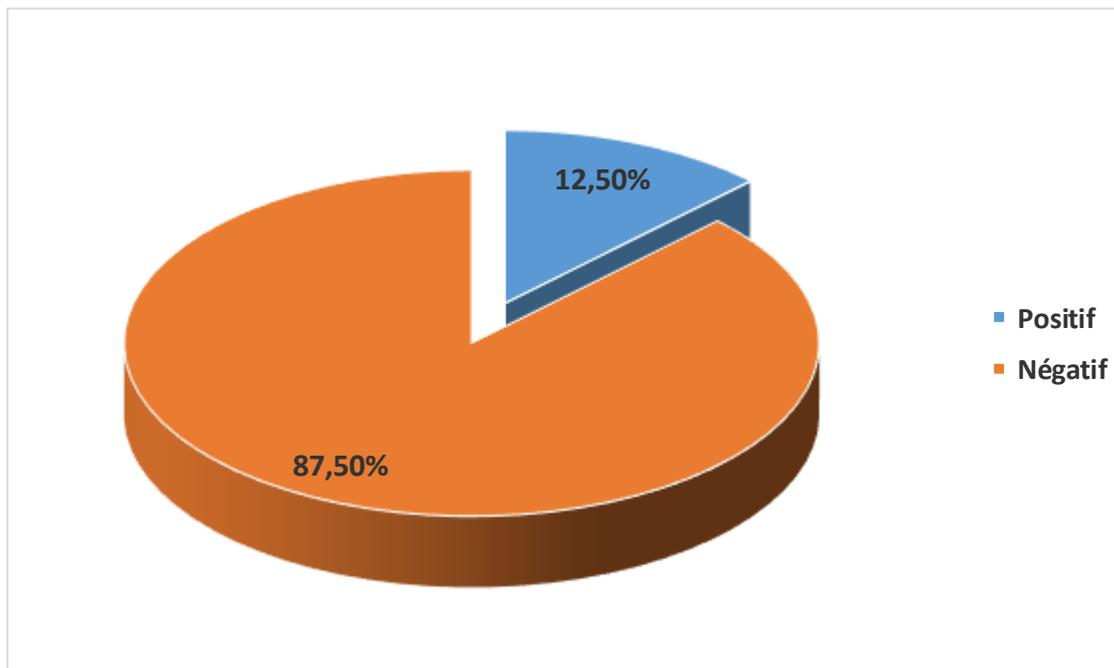


Figure 18: Répartition des patients selon le résultat de la sérologie de l'EBV et du parvovirus B19

La sérologie de l'EBV et du parvovirus B19 faites chez 8 patients était positive chez 1.

➤ Répartition des patients selon la sérologie HIV

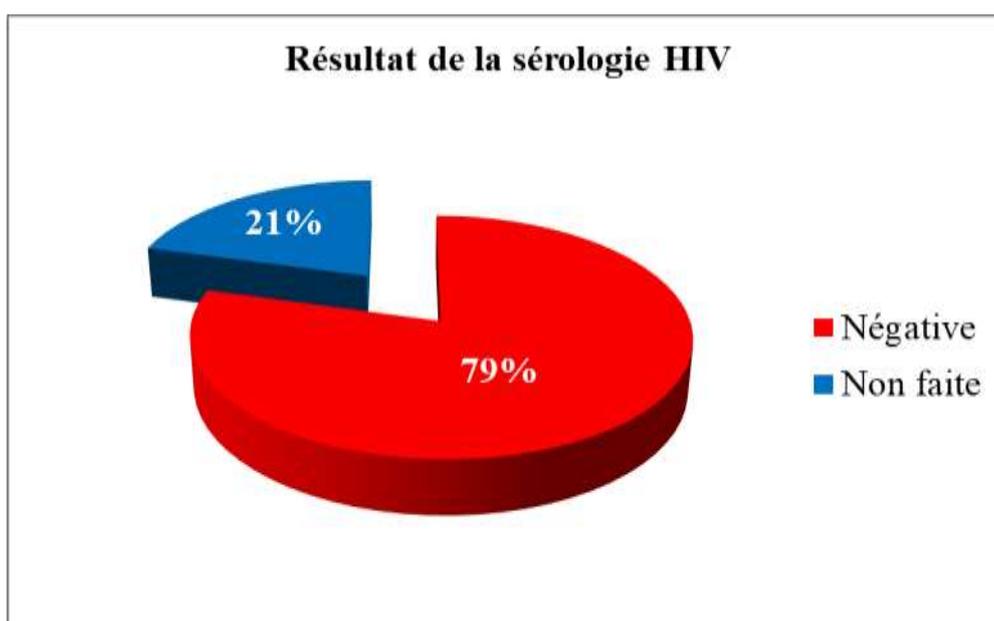


Figure 19: Répartition des patients selon le résultat de la sérologie HIV

La sérologie HIV faite chez près de 80% des patients était négative.

➤ Répartition des patients selon le résultat de l'IDR à la tuberculine

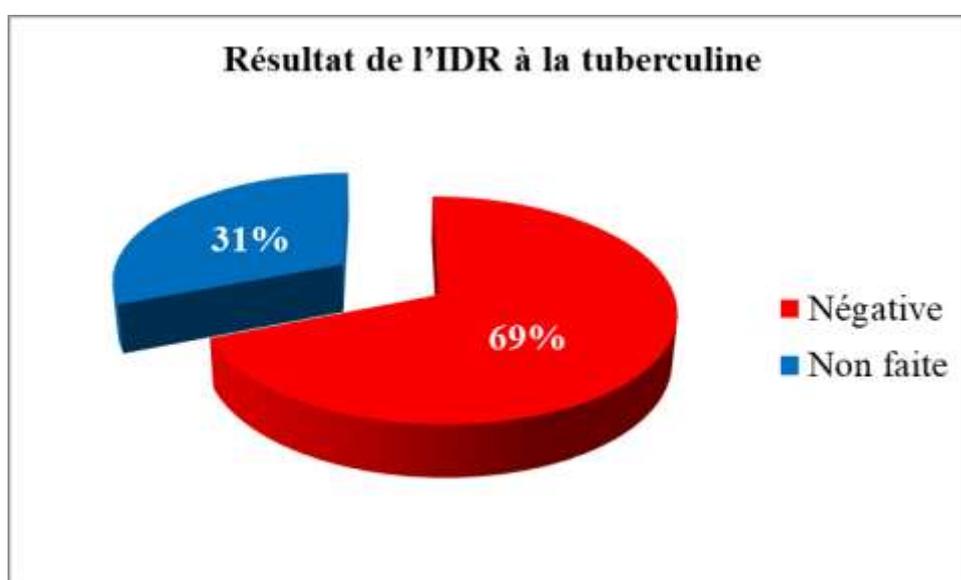


Figure 20: Répartition des patients selon le résultat de l'IDR à la tuberculine

L'IDR à la tuberculine effectuée chez 2/3 des patients était négative.

4-2-Autres examens biologiques**a- Répartition des patients selon groupe sanguin rhésus****Tableau XIX: Répartition des patients selon groupe sanguin**

Groupe	Effectif	Pourcentage
O	17	58,6
A	6	20,7
B	4	13,8
AB	2	6,9
Total	29	100

La majorité des patients était de groupe O et tous avaient un Rhésus positif.

b- Répartition des patients selon le résultat de la CRP**Tableau XX: Répartition des patients selon le résultat de la CRP**

CRP	Effectif n=25	Pourcentage
Positive	20	80
Négative	5	20
Total	25	100

La CRP faite chez 25 patients était positive chez la majorité.

c- Répartition des patients selon le résultat des transaminases hépatiques**Tableau XXI: Répartition des patients selon le résultat des transaminases hépatiques**

Transaminases	Effectifs n=22	Pourcentage
Normales	19	86,4
Deux fois la normale	2	9,1
Trois fois la normale	1	4,5
Total	22	100

La majorité des patients avait une fonction hépatique normale.

d- Répartition des patients selon le résultat de la créatinémie

Tableau XXII: Répartition des patients selon le résultat de la créatinémie

Créatininémie	Effectifs n=22	Pourcentage
Normale	21	95,5
Elevée	1	4,5
Total	22	100

La majorité des patients avait une fonction rénale normale.

5- Traitement

5-1- Répartition des patients selon les soins de support

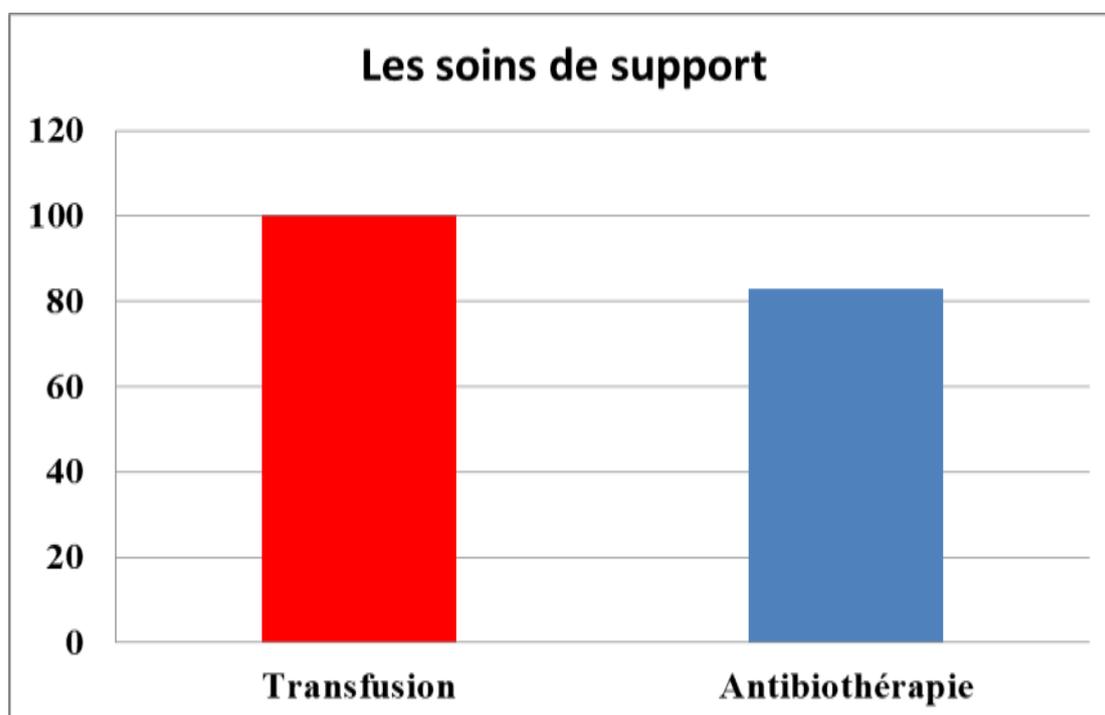


Figure 21: Répartition des patients selon les soins de support

Tous les patients avaient bénéficié d'une transfusion

5-2- Répartition des patients selon le traitement spécifique**Tableau XXIII: Répartition des patients selon le traitement spécifique**

Traitement	Effectifs	Pourcentage
Corticoïde	17	58,6
Androgène	6	20,7
Immunosuppresseur	6	20,7
Total	29	100

La majorité des patients était traitée par corticoïdes.

6- Evolution**6-1- Répartition des patients selon le devenir****Tableau XXIV: Répartition des patients selon le devenir**

Devenir	Effectifs	Pourcentage
Vivant	18	62
Décédé	10	34,6
Perdu de vue	1	3,4
Total	29	100

Le taux de décès était de 34,6%.

6-2- Répartition des patients vivants selon leur statut**Tableau XXV: Répartition des patients vivants selon leur statut**

Statut	Effectifs	Pourcentage
	N=18	
En rémission	1	5,6
En cours de traitement	2	11,1
En abandon de traitement	15	83,3
Total	18	100

La majorité des patients vivants était en abandon de traitement.

Commentaires et discussion

Au terme de notre étude plusieurs aspects méritent d'être rappelés. Le but de notre étude était d'étudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de l'AM.

Comme toute étude rétrospective, notre étude a connu des limites notamment :

- Le manque de complétude de certains dossiers médicaux.
- Les difficultés de diagnostic précis et de diagnostic étiologique chez certains patients liées pour certains au bas niveau socio-économique des parents mais aussi à l'insuffisance de plateau technique pour d'autres.
- Les difficultés de prise en charge et de suivi régulier des patients qui sont perdus de vue ou ne respectant pas les rendez-vous de suivi par faute de moyens.

Toutes ces difficultés ne nous ont pas permis d'inclure tous les patients mais aussi d'analyser certains aspects cliniques importants du diagnostic ou de la prise en charge.

1- Fréquence

Durant notre période d'étude (2008-2018), 1632 patients avaient été admis dans l'unité d'oncologie pédiatrique parmi lesquels 29 avaient une aplasie médullaire soit une fréquence de 1,8%. Cette fréquence ne reflète pas le taux réel car certains patients vus en pédiatrie générale avec une NFS montrant une pancytopenie n'avaient jamais bénéficié du myélogramme, donc exclus par nos critères. Au Maroc, Sanae B [130] trouvait une fréquence de 0.3% sur une période de 4 ans, ce qui est inférieur à notre résultat.

2- Caractéristiques socio-démographiques

- L'âge et le sexe

L'âge moyen de nos patients était de 8,9 ans avec des extrêmes de 1 an et 15 ans. Ce résultat est proche de celui de Sanae B dans une étude faite en 2010 au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès où l'âge moyen était de 8,5 ans avec des extrêmes de 1 an et 14 ans [130].

La tranche d'âge de 11 à 15 ans était la plus représentée (44, 8%). Benmehdi S et Bensoltane A avaient constaté un âge de survenue plus précoce (2 ans à 10 ans) au service de pédiatrie du CHU de Tlemcen en 2018 [131].

Nous avons trouvé une prédominance masculine (72%) avec un sex-ratio de 2,6. Ce ratio est supérieur à celui de Benmehdi S et Bensoltane A (1,4) [131]. D'autres études trouvaient une égalité de sexe notamment celles de Riyat et col. au Kenya [132] et Sanae B au Maroc [130]. Nous n'avons pas d'explication à cette observation.

Le niveau d'instruction et la profession des parents

La majorité des pères (55%) et des mères (62,1%) n'avaient aucune instruction, ils étaient majoritairement (62,1%) paysans et ménagères (86,2). Selon plusieurs séries, l'aplasie médullaire s'observe le plus souvent dans les classes socioéconomiques défavorisées, notamment celle de

Tolo-Diebkilé en Côte d'Ivoire [133], Riyat au Kenya [132], Elira au Congo [59] et d'Issaragrisil en Thaïland [89].

Ce résultat concorde avec celui de l'enquête démographique et de santé 2018 selon laquelle, deux tiers des femmes (66 %) et un peu plus de la moitié des hommes (53 %) n'ont aucun niveau d'instruction et que parmi les femmes et les hommes de 15-49 ans qui travaillaient au cours des 12 mois précédant l'enquête, la majorité était occupée dans l'agriculture (respectivement 42 % et 52 %) [134].

3- Caractéristiques cliniques

- Mode d'admission et Motif de consultation

La majorité de nos patients avait été adressée par des structures sanitaires soit 69% des cas. Cela s'expliquerait aisément par le fait que l'unité d'oncologie pédiatrique soit le seul centre au Mali pour le diagnostic et la prise en charge des pathologies de la moelle osseuse.

L'anémie était le motif de consultation le plus fréquent soit 69 %. Cela corrobore avec le fait que la pâleur occupait 96,5% des signes physiques d'entrée, le syndrome anémique représentait plus de la moitié des syndromes retrouvés avec 93,1% d'anémie à la NFS sans oublier que le paludisme occupait près de 60% des pathologies associées à l'aplasie médullaire.

- Facteurs de risque

Nous avons noté une notion de consanguinité chez 10 patients (34,5%) dont 7 étaient de 1^{er} degré et 3 de 2^{ème} degré. Nous n'avons pas trouvé de notion d'intoxication médicamenteuse ou aux toxiques, ni de signe clinique en faveur d'une anémie de Fanconi, de dyskératose ou d'autres anomalies congénitales.

Signes cliniques

- Le délai de consultation

La majorité des patients (72,4%) avait consulté entre 30 et 120 jours du début des symptômes et le délai moyen de consultation était de 90,21 jours. Ce retard du diagnostic pourrait s'expliquer par le recours premier de nos patients au traitement traditionnel et compromet la prise en charge hospitalière. Nos résultats sont proches de ceux rapportés par Mary en France où 86 % des patients présentant une AM avaient un délai de moins de 90 jours [66] et Sadiki H et col à Casablanca au Maroc qui trouvait un délai moyen de trois mois (soit 90 jours) [135]. L'étude menée par Hind EY à Fès au Maroc trouvait un délai moyen plus court de 41,45 jours [136].

- Les syndromes retrouvés

Le syndrome infectieux était (79,3%) le plus retrouvé suivi du syndrome anémique (51,7%). L'association des trois syndromes et le syndrome hémorragique étaient présents à part égale (27,6%). Ces résultats étaient similaires à ceux de Tolo-Diebkilé au CHU de Yopougon [133] et d'Elira au Congo [59]. Par contre, Sanae B du CHU Hansen II Fès [130] et de Yao en Côte

d'Ivoire [137] trouvaient une prédominance du syndrome anémique retrouvé dans 100% des cas, suivi du syndrome hémorragique présent dans 75% des cas. Le syndrome infectieux occupait la dernière place.

- Les pathologies associées à l'aplasie

Le paludisme était le plus souvent associé à l'aplasie médullaire (58,6% des cas), suivi de la septicémie (31%). Cela pourrait s'expliquer par l'endémie du paludisme dans notre pays.

4- Caractéristiques biologiques:

Les anomalies de la numération formule sanguine (NFS):

Dans notre série nous avons retrouvé une anémie chez 27 patients soit 93,1% des cas, une thrombopénie chez 25 patients soit 86,2% des cas, leucopénie chez 20 patients soit 69% des cas.

Le taux d'hémoglobine était inférieur à 5 g/dl chez 10 patients (34,5%). Nos résultats rejoignent ceux de Sanae B à Fès [130] et de Tolo-Diebkilé au CHU de Yopougon [133] qui trouvaient que le taux d'hémoglobine était respectivement inférieur à 7 g/dl (62,5%) et à 6 g/dl (62%).

Le taux de plaquettes était inférieur à 20 000/mm³ dans 48,3% des cas. Ce taux de thrombopénie sévère était beaucoup élevé comparé au taux de 18% trouvé par Sanae B au CHU de Fès [130].

Nous avons noté une neutropénie dans 65,5% des cas dont 51,7% inférieure à 500/mm³. Notre résultat était nettement inférieur à ce de Sanae B [130] qui trouvait une neutropénie dans 75% des cas mais supérieur à ce de l'étude faite au CHU de Rennes [138] où seulement 50% avaient une neutropénie.

Le myélogramme: [139,140]

L'étude de la moelle osseuse par aspiration médullaire apporte des renseignements de deux ordres:

- D'une part des renseignements quantitatifs en étudiant la richesse cellulaire de la moelle.
- D'autre part des renseignements qualitatifs: la répartition et la morphologie des éléments cellulaires médullaires et les éventuelles réactions associées.

Dans les AM, il montre une moelle pauvre, avec présence de lymphocytes augmentés en proportions, sans cellules anormales, ni troubles de maturation. Le degré de cellularité médullaire permet de définir une moelle hypoplasique 20 à 40% ou aplasique < 20% ou totalement déserte: "moelle de sureau".

Dans notre série, le myélogramme était désertique sans anomalie morphologique visible chez tous nos patients. Dans la série de Tolo-Diebkilé au CHU de Yopougon [133], le myélogramme était désertique dans 55,9%, et pauvre dans 44,1%.

- La recherche étiologique:

Sur le plan étiologique, il est établi que la majorité des AM demeure sans cause apparente [2, 9,10].

La recherche étiologique n'ayant été faite que chez peu de patients, nous ne pouvons pas tirer de conclusion fiable. Néanmoins, nous avons retrouvé une AM idiopathique dans 93,2% des cas et une AM infectieuse dans 6,8% (3,4% par EBV et 3,4% par Parvovirus B19). Nos résultats concordent avec ceux des études de Khoubila [61], de RM. Hamladji [60] et de Mary [66] qui trouvaient une fréquence élevée des AM idiopathiques.

5- Traitement

- Traitement de support

Tous les patients avaient bénéficié au moins d'une transfusion de produit sanguin labile (PSL) et près de 83% d'entre eux d'une antibiothérapie à base de C3G + Aminoside. Les PSL sont obtenus sur la base de don compensateur car les dons volontaires sont rares à cause des barrières psycho-sociales, ce qui rend difficile la prise en charge qui nécessite plusieurs transfusions. L'antibiothérapie reste aussi problématique car la presque totalité de nos patients était issue d'une famille à revenu faible et n'avait pas d'assurance maladie.

Traitement curatif

Dans notre série, 17 patients (58,6%) avaient reçu des corticoïdes, 6 des androgènes (20,7%) et 6 autres des immunosuppresseurs (20,7%). Les corticoïdes étaient le traitement spécifique le plus prescrit (61,8%) dans l'étude de Tolo-Diebkilé au CHU de Yopougon [133]. Aucun malade n'avait bénéficié d'une greffe de la moelle osseuse qui n'est pas disponible au Mali.

6- Evolution

Au bout de l'étude (Décembre 2018), 18 patients étaient vivants (62%) dont 1 en rémission, 2 en cours de traitement et 15 en abandon de traitement. Dix (10) patients étaient décédés (34,6%) et 1 était perdu de vue (3,4%). Ce taux est supérieur à ceux de Sanae B [130] au Maroc et de Benmehdi S et Bensoltane A à Tlemcen [131] qui trouvaient en milieu pédiatrique respectivement 12 et 25% mais inférieur à celui de Riyat (52,4%) au Kenya [132].

Le taux élevé de mortalité et d'abandon de traitement pourrait s'expliquer par le bas niveau socioéconomique qui fait que certains médicaments comme les facteurs de croissance restent hors de portée des patients en l'absence de couverture sociale. La possibilité d'isoler les patients en neutropénie fébrile pose problème dans notre contexte et la pénurie de PSL vient compliquer la prise en charge de ces patients

VI. Conclusion

L'AM est une affection rare. Elle occupe 1,8% des pathologies rencontrées dans notre unité. La prise en charge diagnostique et thérapeutique rencontre d'énormes problèmes liés au plateau technique et le faible niveau économique des parents. Le diagnostic de confirmation n'est pas à la portée des médecins et les examens de recherche étiologique étaient hors de portée des parents. A ceux-ci s'ajoute l'insuffisance des produits sanguins labiles. Une amélioration du plateau technique, du pouvoir d'achat des parents et la mise en application de l'assurance maladie universelle permettent d'améliorer considérablement le diagnostic et la prise en charge des AM au milieu pédiatrique au Mali.

VII.Recommandations

Au terme de notre étude, nous recommandons :

❖ Au Ministre de la Santé et des Affaires Sociales

- ✓ Elaborer et mettre en œuvre un programme de prévention et de prise en charge des pathologies chroniques de l'enfant ;
- ✓ Construire un Hôpital pédiatrique ayant en son sein un centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique ;
- ✓ Rendre disponibles les examens complémentaires et les médicaments nécessaires pour la prise en charge des AM ;
- ✓ Rendre disponible les produits sanguins labiles ;
- ✓ Assurer la formation continue du personnel de l'unité d'oncologie pédiatrique ;
- ✓ Promouvoir l'assurance maladie universelle.

❖ A la direction du CHU Gabriel Touré de Bamako

- ✓ Renforcer les capacités du laboratoire d'hématologie du CHU Gabriel Touré ;
- ✓ Créer un laboratoire d'Anatomie pathologique au CHU Gabriel Touré ;
- ✓ Promouvoir l'informatisation des dossiers médicaux des patients.

❖ Au personnel de santé

- ✓ Penser à une AM devant tout enfant présentant l'un des signes suivants : Anémie récidivante, infections à répétition, hémorragie inexplicquée, et prescrire les examens nécessaires au diagnostic.
- ✓ Référer rapidement les cas suspects d'AM vers les centres spécialisés.
- ✓ Assurer un soutien psychologique adéquat aux parents et aux enfants victimes d'AM.
- ✓ Bien tenir les dossiers cliniques des patients

❖ A la population

- ✓ Amener les enfants tôt en consultation en cas de maladie et éviter l'automédication.
- ✓ Créer des associations des parents d'enfants atteints d'AM pour une mutualisation de la prise en charge.

VIII. Références bibliographiques

- [1] Socié G, Ferry C, Robin M et al. Aplasies médullaires acquises. EMC hématologie 2005; 2(2):113-131.
- [2] Killick SB, Marsh JCW. Aplastic anaemia: Management. Blood Reviews 2000; 14(3): 157-171.
- [3] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic. Blood 2006; 108 (8):2509-2519.
- [4] Stoppa AM. Aplasie médullaire. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette 2005: 205-209.
- [5] G, Xhaard A, Robin M, Peffault de Latour R. Aplasies médullaires acquises. EMC – Hématologie 2013;8(1):1-12 [Article 13-008-A-50]
- [6] Benmehdi S, Bensoltane A. Aplasie médullaire chez l'enfant [thèse]. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaïd ; 2018.
- [7] Rhafel A, Mahmal L. Bilan d'activité du service d'hématologie du CHU Mohammed VI (2009-2013) [Thèse]. Marrakech : Université Cadi Ayyad ; 2014.
- [8] Nikiéma M, Traoré W, Koulidiati J, Kaboré D, Sanou F, Ouattara A, Batiébo B, Traoré NA, Kafando E. Contribution du myélogramme au diagnostic des hémopathies au centre hospitalier universitaire yalgado ouedraogo de ouagadougou : à propos de 175 ponctions médullaires. RAMReS2S. Décembre 2019 ; 2 (1) : 17-24.
- [9] Les aplasies médullaires Hématologie biologique, CHU 49000 Angers France Décembre 2006
- [10] Judith C.W. Marsh. Management of acquired aplastic anaemia Blood Reviews 2005; 19 (3): 143-151.
- [11] Judith Marsh. Marrow failure syndromes. Making Therapeutic Decisions in Adults with Aplastic Anemia. American Society of Hematology 2006:78-85.
- [12] Jaroslaw P., Maciejewski, Antonio M. Risitano. Marrow failure. Aplastic anemia: management of adult patients. American Society of Hematology 2005:110-117.
- [13] J.-P. Vial, V. Praloran. Hématopoïèse et sa régulation. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette 2005: 9-16.
- [14] M. Bidri, M. Arock. Différenciation des cellules hématopoïétiques: intervention des cytokines et expression des marqueurs membranaires. Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique 1996; 36 (8): 859-878.
- [15] L. Douay. Du contrôle de l'hématopoïèse à la thérapie cellulaire: les perspectives transfusionnelles. Ann Biol Clin. 2003; 61 (3): 259-267.

- [16] Fernando Cortes, Marie-Claude Labastie. Contrôle moléculaire du développement du système hématopoïétique chez les vertébrés. *Médecine-sciences* 2000; 16 (2):198-204.
- [17] Moore K. A. Recent advances in defining the hematopoietic stem cell niche. *Curr Opin Hematol* 2004; 11(2): 107-111.
- [18] Young NS, Alter BP. *Aplastic anemia acquired and inherited*. Philadelphia: Saunders WB 1995: 1-410.
- [19] Bacigalupo A, Figari O, Tong J, et al. Long-term marrow culture in patients with aplastic anemia compared with marrow transplant recipients and normal controls. *Exp Hematol* 1992; 20(4):425-430.
- [20] Stark R, Thierry D, Richard P, et al. Long-term bone marrow culture in Fanconi's anaemia. *Br J Haematol* 1993; 83(4):554-559.
- [21] Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia. *Blood* 1996; 88(6):1983-1991.
- [22] Scopes J, Bagnara M, Gordon-Smith EC, et al. Haemopoietic progenitor cells are reduced in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1994; 86(2):427-430.
- [23] Karakantza M, Cavenagh JD, Gordon-Smith EC, et al. Adhesion molecule expression on CD34+ progenitor cells from normal and aplastic anaemia bone marrow. *Br J Haematol* 1995; 91(4):800-803.
- [24] Maciejewski JP, Anderson S, Katevas P, et al. Phenotypic and functional analysis of bone marrow progenitor cell compartment in bone marrow failure. *Br J Haematol* 1994; 87(2):227-234.
- [25] Manz CY, Nissen C, Wodnar-Filipowicz A. Deficiency of CD34 + c-kit + and CD34 + 38 - hematopoietic precursors in aplastic anemia after immunosuppressive treatment. *Am J Hematol* 1996; 52(4):264-274.
- [26] Philpott NJ, Scopes J, Marsh JC, et al. Increased apoptosis in aplastic anemia bone marrow progenitor cells: possible pathophysiologic significance. *Exp Hematol* 1995; 23(14):1642-1648.
- [27] Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1995; 91(1):245-252.
- [28] Marsh JC, Chang J, Testa NG, et al. In vitro assessment of marrow stem cell and stromal cell function in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1991; 78(2):258-267.
- [29] Novitzky N, Jacobs P. Immunosuppressive therapy in bone marrow aplasia: the stroma functions normally to support hematopoiesis. *Exp Hematol* 1995; 23(14):1472-1477.
- [30] Marsh JC, Chang J, Testa NG, et al. The hematopoietic defect in aplastic anemia assessed by long-term marrow culture. *Blood* 1990; 76(9): 1748-1757.

- [31] Nissen C, Wodnar-Filipowicz A, Slanicka Krieger MS, et al. Persistent growth impairment of bone marrow stroma after antilymphocyte globulin treatment for severe aplastic anaemia and its association with relapse. *Eur J Haematol* 1995; 55(4):255-261.
- [32] Holmberg LA, Seidel K, Leisenring W, et al. Aplastic anemia: analysis of stromal cell function in long-term marrow cultures. *Blood* 1994; 84(11):3685-3690.
- [33] Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocytic serum. *BMJ* 1970; 2 (5702): 131-136.
- [34] Neal S. Young. Marrow Failure Syndromes. Pathophysiologic Mechanisms in Acquired Aplastic Anemia. *American Society of Hematology* 2006:72-77.
- [35] Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336(19):1365-1372.
- [36] Nakao S, Yamaguchi M, Shiobara S, et al. Interferon-gamma gene expression in unstimulated bone marrow mononuclear cells predicts a good response to cyclosporine therapy in aplastic anemia. *Blood* 1992; 79(10): 2532-2535.
- [37] Nistico A, Young NS. Gamma-Interféron gene expression in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1994; 120(6): 463-469.
- [38] Dufour C., Corcione A., Svahn J., et al. Interferon gamma and tumour necrosis factor alpha are overexpressed in bone marrow T lymphocytes from paediatric patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2001; 115(4): 1023-1031.
- [39] Maciejewski J, Selleri C, Anderson S, et al. Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interféron gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokinemediated hematopoietic suppression in vitro. *Blood* 1995; 85 (11): 3183-3190.
- [40] Sato T, Selleri C, Young NS, et al. Hematopoietic inhibition by interféron-gamma is partially mediated through interféron regulatory factor-1. *Blood* 1995; 86 (9): 3373-3380.
- [41] Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interféron-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1995; 96 (2): 1085-1092.
- [42] Neal S. Young, Janis L. Abkowitz, Lucio Luzzato. New insights into pathophysiology of acquired cytopenias. *Acquired aplastic anemia. American Society of Hematology* 2000:18-24.
- [43] Nimer SD, Ireland P, Meshkinpour A, et al. An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. *Blood* 1994; 84 (3):923-927.
- [44] Chiharu Sugimori, Hirohito Yamazaki, Xingmin Feng, et al. Roles of DRB 1 * 1501 and DRB 1 * 1502 in the pathogenesis of aplastic anemia. *Experimental Hematology* 2007; 35 (1):13-20.

- [45] Martin Stern, Jakob Passweg, Jean-Marie Tiercy, et al. Human Leukocyte Antigen DR15 is Associated with Reduced Relapse Rate and Improved Survival after Human Leukocyte Antigen-Identical Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12 (11):1169-1175.
- [46] Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, et al. Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 12(3-4):167-175.
- [47] Socié G, Bennaceur G, Sigaux F, et al. Diagnostic immunocytologique et moléculaire des hémoglobinuries paroxystiques nocturnes. *Hématologie* 1995; 1(1):63-65.
- [48] Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86(9):3277-3286.
- [49] Gérard Sebahoun. Hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Hématologie clinique et biologique*. Edition Arnette 2005: 197-200.
- [50] Maciejewski JP, Follmann D, Nakamura R, et al. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the PNH/aplastic anemia syndrome. *Blood* 2001; 98 (13):3513-3519.
- [51] Nissen C. Pathophysiology of aplastic anaemia. *Acta Haematol* 1991; 86(2):57-60.
- [52] Heimpel H. Epidemiology and etiology of aplastic anemia. In: Shrezenmier H, Bacigalupo A, editors. *J Aplastic anemia pathophysiology and treatment*. New York: Cambridge University Press 2000: 97-116.
- [53] Gewirtz AM, Hoffman R, Gardner FK. Current considerations of etiology of aplastic anemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1985; 4(1):1-30.
- [54] Gordon Smith EC, Issagrissil S. Epidemiology of aplastic anemia. *Baillière's Clin Haematol* 1992; 5(2):475-491.
- [55] Young NS, Alter BP. Epidemiology of acquired anemia. In: *Aplastic anemia acquired and inherited*. Philadelphia: W.B. Saunders 1994:24-31.
- [56] Issaragrisil S. Epidemiology of aplastic anemia in Thailand. (Thai Aplastic Anemia Study Group). *Int J Hematol* 1999; 70(3):137-140.
- [57] Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, et al. Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. (The Aplastic Anemia Study Group). *Am J Hematol* 1999; 61(3):164-168.
- [58] Issaragrisil S, Kauffman DW, Anderson T, et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood* 2006; 107(4):1299-1307.
- [59] A. Elira-Dokekias, N. Tchissambou, A. Sangare. Etude épidémiologique et clinique des aplasies médullaires sévères *Médecine d'Afrique Noire* 1997; 44 (11): 582-590.

- [60] RM. Hamladji, R. Ahmed Nacer, M. Benakli, et al. Prise en charge des aplasies médullaires sévères acquises en Algérie. 4ème Congrès Maghrébin d'Hématologie. Tunis 26, 27 et 28 Avril 2007.
- [61] N. Khoubila, LTazi, A. Madani, et al. Aplasie médullaire acquise: expérience du service d'Hématologie de Casablanca. 4ème Congrès Maghrébin d'Hématologie, Tunis 2007.
- [62] Diecky N. Isabelle. Les aplasies médullaires dans un service de médecine interne: à propos de 32 cas. Thèse de médecine, n°266, 1997 Rabat.
- [63] Neal S. young. Aplastic anaemia. The lancet 1995; volume 346, issue 8969: 228-232.
- [64] Gordon Smith EC. Aplastic anemia: etiology and clinical features. Baillière's Clin Heamatol 1989; 2(1):1-18.
- [65] Mary JY. Epidemiology of aplastic anemia: the french experience. Ontogeny of hematopoiesis. Aplastic anemia. Paris: INSERM 1995:191-379.
- [66] Mary JY, Baumelou E, Guiguet M, and the French Cooperative Group for Epidemiological study of aplastic anemia. Epidemiology of aplastic anemia in France: a Prospective Multicentric Study. Blood 1990; 75 (8): 1646-1653
- [67] Eliane M.C.P. Maluf, Ricardo Pasquini, Jose N. Eluf, et al. Aplastic Anemia in Brazil: Incidence and Risk Factors. American Journal of Hematology 2002; 71(4):268-274.
- [68] M. Ahamed, M. Anand, A. Kumar, et al. Childhood aplastic anaemia in Lucknow, India: incidence, organochlorines in the blood and review of case reports following exposure to pesticides. Clinical Biochemistry 2006; 39 (7): 762-766.
- [69] Williams DM, Lynch RE, Cartwright GE. Drug-induced aplastic anemia. Semin Hematol 1973; 10(3):195-223.
- [70] Travis LB., Li, C.Y., Zhang, Z.N., et al. Hematopoietic malignancies and related disorders among benzeneexposed workers in China. Leuk Lymphoma 1994; 14(1-2): 91-102.
- [71] Fleming, L.E., Timmeny, W. Aplastic anemia and pesticides: an etiologic association? J Occup Med 1993; 3 5 (11): 1106-1116.
- [72] Marsh J.C., Abboudi Z.H., Gibson F.M., et al. Aplastic anemia following exposure to 3, 4 methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy). Br J Haematol 1994; 88(2): 281-285.
- [73] Buzyn-Veil A. et Varet B. Insuffisance médullaire. Editions techniques-EMC, thérapeutique 1994; 25-386-A-10: 10 pages.
- [74] Elisabetta Cariani, Anna Maria Pelizzari, Anna Rodella, et al. Immune-mediated hepatitis-associated aplastic anemia caused by the emergence of a mutant hepatitis B virus undetectable by standard assays. Journal of hepatology 2007; 46 (4):743-747.
- [75] Jun Lu, Atannu Basu, J. Joseph Melenhorst, et al. Analysis of T-cell repertoire in hepatitis-associated aplastic anemia. Blood 2004; 103(12): 4588-4593.

- [76] Agnès Cecille, Isabelle Vassias, Janine Le Junter, et al. Le parvovirus B 19 et l'hématopoïèse. *Hématologie* 1995 ; 1(6): 461-468.
- [77] Eric Oksenhendler, William Vainchenker. Hématopoïèse au cours de l'infection VIH. *Hématologie* 1995 ; 1(4):305-311.
- [78] Anne-Marie Filet, Brigitte Sénéchal, Dominique Challine-Lehman, et al. Infection à Cytomégalo virus. *Hématologie* 2000; 6(1):46-65.
- [79] J.Y. Kwon, Y. Lee, J.C. Shin, et al. Supportive management of pregnancy- associated aplastic anemia. *International Journal of gynecology and obstetrics* 2,006; 95 (2):
- [80] Deepika Deka, Neelam Banerjee, Kallol K. Roy, et al. Aplastic anemia during pregnancy: variable clinical course and *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 94(1):152-154.
- [81] Flemming AF. Hypoplastic anaemia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1968; 75(2):138-141.
- [82] Nissen C. The pathophysiology of aplastic anemia. *Semin Hematol* 1991; 28(4):313-318.
- [83] Aitchison RG, Marsh JC, Hows JM, et al. Pregnancy associated aplastic anemia: a report of five cases and review of current management. *Br J Haematol* 1989; 73(4):541-545.
- [84] Mandal AK, Nicholas A, Wrigley E, et al. Case report: a case of aplastic anemia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2005; 25(1):66-67.
- [85] Oosterkamp HM, Brand A, Kluin-Nelemans JC, et al. Pregnancy and severe aplastic anemia: causal relation or coincidence? *Br J Haematol.* 1998; 103(2):315-316.
- [86] Baumelou E., Guiguet M., Mary JY., and the French cooperative group for epidemiology study of aplastic anemia *Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. Medical history and medication use. Blood* 1993; 81(6):1471-1478.
- [87] Leblanc T., Reguerre Y., Rousseau R., et al. Aplasies médullaires constitutionnelles. *Encyclopédie médicochirurgicale. Hématologie* 2000, 13-008-C-i0, pédiatrie, 4-081-A-10 : 10 pages.
- [88] Yi-Kong Keung, Mark J. Pettenati, Julia M. Cruz, et al. Bone marrow Cytogenetic Abnormalities of Aplastic Anemia. *American Journal of Hematology* 2001; 66(3):167-171.
- [89] Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson TE, et al. An association of aplastic anaemia in Thailand with low socioeconomic statuts. *Aplastic anemia study group. Br. J. Haematol.* 1995; 91(1):80-84.
- [90] Bruno Varet. *Le livre de l'interne (hématologie).* Edition Flammarion Médecine-Sciences 1997. [91] P.-A. Bryon. *Moelle osseuse. Hématologie clinique et biologique.* Edition Arnette 2005: 3-8.

- [92] Duhamel G, Muratore R., Bryon P. et al. Les lésions histologiques de la moelle dans les aplasies médullaires. Résultats d'un protocole commun portant sur 261 biopsies. Nouvelle revue Française d'Hématologie 1978 ; 20 (1): 1732.
- [93] S. Sleijfer, P.J.Lugtenburg. Aplastic anaemia:a review. The journal of medicine 2003; 61(5): 157-163.
- [94] Najean Y., Pecking A. Prognostic factors in acquired aplastic anemia. A study of 352 cases. Am J Med. 1979; 67(4): 564-571.
- [95] Camitta B.M., Thomas E.D., Nathan D.G., et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood 1976; 48(1): 63-70.
- [96] Bacigalupo A., Hows J., Gluckman E., et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working party. Br J Haematol. 1988; 70(2): 177-182.
- [97] Marsh J.C., Hows J.M., Bryett K.A., et al. Survival after antilymphocyte globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity. Blood 1987; 70(4): 1046-1052.
- [98] Jean-Luc Wautier, Bernard David. Conséquences à moyen et à long terme des transfusions. Hématologie, Mini-revue transfusion 2003; 9 (5): 419-423.
- [99] Robert Giroit, Isabelle Hagège, Jean-François Deux, et al. Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques. Hématologie 2006 ; 12(3): 181-193.
- [100] Donadiou J., Fenneteau O. Neutropénies constitutionnelles et acquises. EMC. Hématologie 2005 ; 2(3) :158-186.
- [101] Champlin RE., Ho W.G., Nimer S.D., et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Effect of a preparative regimen of cyclophosphamide-low-dose total lymphoid irradiation and post transplant cyclosporine-methotexate therapy. Transplantation 1990; 49(4): 720-724.
- [102] Doney K., Leisenring W., Storb R. et al. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team. Ann Intern Med 1997; 126(2): 107-115.
- [103] N. Dhédin, JP Vernant. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies malignes et les aplasies médullaires : réalisation et complications. Hématologie 2002, 13-061-A-10: 17 pages.
- [104] C. Faucher, G. Sébahoun, D. Blaise. Greffes de cellules souches hématopoïétiques. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette 2005: 285-290.
- [105] Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Marrow transplanted for treatment of aplastic anaemia: an analysis of factors associated with graft rejection. N Engl J Med 1977; 296(2):61-66.

- [106] Mc Cann SR, Passweg JR, Storb R, et al. HLA identical sibling bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, eds. *Aplastic anaemia. Pathophysiology and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press 2000: 230-257.
- [107] Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, et al. Processing and cryopreservation of placentalumbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 (22):10119-10122.
- [108] Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med*. 1996; 335(3):157-166.
- [109] Thomson BG, Robertson KA, Gowan D, et al. Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation. *Blood* 2000; 96(8):2703-2711.
- [110] Philippe Armand, Joseph H. Antin. *Allogeneic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anémie*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; 13(5):505-516.
- [111] A. Buzin-Veil. *Maladie du greffon contre l'hôte*. *Le livre de l'interne, hématologie* 1997:437-444.
- [112] Jacques Cinqualbre. *Immunosuppression. Greffe d'organes*. Edition Masson 2004: 114129.
- [113] Xavier Leleu. *Traitement médical de l'aplasie médullaire acquise. Intérêt de l'association de fortes doses de sérum antilymphocytaire équin à l'androgénothérapie*. Thèse de Médecine n°212, 2002. Lille France.
- [114] Rebellato LM, Gross U, Verbanac KM, Thomas JM. A comprehensive definition of the major antibody specificities in polyclonal rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation* 1994; 57(5):685-694.
- [115] Andrea Bacigalupo, MD; Blanche P. Alter, MD; and Grover C. Bagby, Jr., MD. *Bone Marrow Failure Syndromes. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment*. *American Society of Hematology* 2007:23-28.
- [116] X. Leleu, L. Terriou, A. Duhamel, et al. Long-term outcome in acquired aplastic anemia treated with an intensified dose schedule of horse antilymphocyte globulin in combination with androgens. *Ann Hematol*. 2006-,85(10): 711-716.
- [117] A.Bacigalupo, B. Bruno, P. Saracco, et al. For the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *Blood* 2000; 95(6):1931-1934.

- [118] François Chast. Histoire contemporaine des médicaments. Edition la découverte 1995: 1-388.
- [119] Pierre Marquet, Frédéric Leger, pascale Pisano, Eliane M. Billaud. Suivi thérapeutique de la ciclosporine. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Elsevier Masson 2004: 280-291.
- [120] Noble S., Markham A. Cyclosporine A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs*1995; 50(5): 924-941.
- [121] Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: antithymocyte globulin, cyclosporine, and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol.* 2006; 133(6):606-611.
- [122] Maciejewski JP, Sloand EM, Nunez O, et al. Recombinant humanized anti-IL-2 receptor antibody (Daclizumab) produces responses in patients with moderate aplastic anemia. *Blood* 2003; 102 (10): 3584-3586.
- [123] Bacigalupo A, Broccia G, Carda G, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood* 1995; 85(5): 1348-1353.
- [124] Marsh JC, Socié G, Shrezenmier H, et al. Haemopoietic factors in aplastic anemia: a cautionary note. European bone marrow transplant working party for severe aplastic anemia. *The Lancet* 1994; volume 344, issue 8916:172-173.
- [125] Alexanian R., Nadell J., Alfrey C. Oxymetholone treatment for the anemia of bone marrow failure. *Blood* 1972; 40(3): 353-365.
- [126] Najean Y. Long-term follow-up in patients with aplastic anemia. A study of 137 androgen-treated patients surviving more than two years. Joint Group for the study of Aplastic and refractory Anemias. *Am J Med.* 1981; 71(4): 543-551.
- [127] Brodsky RA, Sensenbrenner LL, & Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87(2):491-494.
- [128] Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomized trial. *The Lancet* 2000; volume 356, issue 9241:1554-1559.
- [129] Comité OMS d'experts sur le statut physique: l'utilisation et l'interprétation de l'anthropométrie (1993: Genève, Suisse) et l'Organisation mondiale de la Santé. (1995). État physique: utilisation et interprétation de l'anthropométrie, rapport d'un comité d'experts de l'OMS. Organisation Mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>

- [130] Baali S. L'aplasie médullaire chez l'enfant. Étude de 08 cas et revue de la littérature. [Thèse] Médecine Humaine : Fès ; 2010. 129 p.
- [131] Benhmehdi S, Bensoltane A. Aplasie médullaire chez l'enfant. [Thèse] Médecine Humaine : Tlemcen ; 2018. 73 p.
- [132] Riyat M, Kasili EG, Omwanda W. Childhood aplastic anemia in Kenya. *East AfrMed J.* 1990; 67:264-72.
- [133] Tolo-Diébkilé, Kofi KG, Nanho DC, Sekongo YM, Kouakou B, Meité M et al. Les aplasies médullaires: profils épidémiologique, clinique, étiologique et évolutif à propos de 34 cas colligés au CHU de Yopougon. *Mali Med.* 2009. XXIV; 4.
- [134] Institut National de la Statistique (INSTAT), Cellule de Planification et de Statistique Secteur Santé-Développement Social et Promotion de la Famille (CPS/SS-DS-PF) et ICF. 2019. Enquête Démographique et de Santé au Mali 2018. Bamako, Mali et Rockville, Maryland, USA : INSTAT, CPS/SS-DS-PF et ICF.
- [135] Sadiki H, Lahbabi M, Hachim J, Maani K, Hadjkhalifa H. L'aplasie médullaire chez l'enfant (à propos de 63 cas). *Archives de Pédiatrie* 2010;17:1-178
- [136] EL YOUSSE H. Les aplasies médullaires acquises (à propos de 11 cas). Thèse de médecine. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah de Fès; 2012. N° 174. 159p.
- [137] Yao T, Abissey A, Danko B, Moumouni K, Téa D. Etude des aplasies médullaires : à propos de 12 cas diagnostiqués au CH de Treichville. *Pub MédAfr.* 1990;110p.
- [138] Aplasie médullaire en IIIe-et-Vilaine. Institut de Veille Sanitaire, Septembre 2006
- [139] Gluckman E., Rokicka-Milewska R., Hann L, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 2002; 119 (4): 1075-1082.
- [140] Masanao Teramura, Akiro Kimura, Satsuki Iwase, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood* 2007; 110 (6): 1756-1761.

IX. Annexes

Fiche d'enquête

Fiche N°

1-Renseignements socio-administratifs

Q1. Nom et prénom:

Q2. Age en (année/mois) :

Q3. Tranche d'âge: /..... / 1= 0- 1an 2= 2- 5ans 3= 6- 10ans 4= 11- 15ans

Q4. Sexe : /..... / 1= Masculin 2= Féminin

Q5. Ethnie: /...../ 1=Bambara ; 2=Dogon ; 3=Sonhaï ; 4=Bobo ; 5=Bozo ; 6=Malinké ;

7= Kassonké ; 8=Peulh ; 9=Mianka ; 10=Sénoufo ; 11=Soninké ; 12=Touareg ; 13=Autres

Q6. Adresse habituelle :

Q7. Région de provenance / /

1=Kayes ; 2=Koulikoro ; 3=Sikasso ; 4=Ségou ; 5=Mopti ; 6=Tombouctou ; 7=Gao ; 8=Kidal ;

9=Ménaka ; 10=Taoudéni ; 11=Bamako ; 12=Hors du Mal

Q8. Nationalité:/ /

1=Maliennne ; 2=Guinéenne ; 3=Ivoirienne ; 4=Nigérienne ; 5=Burkinabé ; 6=Autres à préciser :

.....

Q9. Mode d'admission /..... /

1= Référés par une structure sanitaire ; 2= Vénus d'eux-mêmes

Q10. Motif de consultation

2-Antécédents familiaux

Père :

Q11.Tranche d'âge:/..... /

1=15-25 ans ; 2=26-35 ans ; 3=36-45 ans ; 4=46-55 ans ; 5= > 55 ans

Q12. Niveau d'instruction:/...../ 1=primaire ; 2=secondaire ; 3=supérieur ; 4=école coranique ; 5=Aucune ; 6=Non précisé

Q13.Profession:/..... / 1=commerçant ; 2=Fonctionnaire /salarié ; 3=ouvrier ; 4=paysan ; 5=élève /étudiant ; 6=non précisé ; 7=autres à préciser

Q14. ATCD de cancer du père:// 1=oui 2=non

Si oui type de cancer :

Q15.Antécédent de cancer dans la famille : / / 1=oui 2=non

Si oui type de cancer :

Mère :

Q16.Tranche d'âge : /..... / 1=15-25 ans 2=26-35 ans 3=36 45 ans 4=>45 ans

Q17. Niveau d'instruction : /..... / 1=primaire 2=secondaire 3=supérieur 4=école coranique 5=non scolarisée 6= non précisée

Q18. Profession : /..... / 1=commerçante 2=fonctionnaire /salariée 3=ménagère 4=élève/étudiante 5=autres à préciser : 6=non précisée

Q19. Antécédent de cancer de la mère:/..... / 1=oui 2=non

Q20. Antécédent de cancer dans la famille:/..... / 1=oui 2=non

Q21. Consanguinité:/..... / 1=Premier degré 2=Deuxième degré 3=Non précisée 4=Pas de consanguinité

Q22. Antécédent de cancer dans la fratrie:/..... / 1=oui 2=non

Si oui, type de cancer:

3-Antécédents personnels :

Q23. Rang dans la fratrie :

Q24. Déficit immunitaire:/..... / 1=VHI 2=Déficit immunitaire constitutionnel 3=Traitement Immunosuppresseur 4=Pas de déficit 5=Non précisé

Q25. Dysmorphie faciale:/..... / 1 = Oui 2= Non

Q26. Taches café au lait:/..... / 1 = Oui 2 = Non

Q27. Hyperpigmentation:/..... / 1= Oui 2 = Non

Q28. Anomalie des pouces:/..... / 1 = Oui 2 = Non

Q29. Autres anomalie génétique : /...../ 1 = Oui 2= Non

Si Oui, type :

Q30. Prise médicamenteuse:/..... / 1=oui 2=non

Si oui à préciser.....

Q31. Chimiothérapie/..... / 1=oui 2=non

Q32. Radiothérapie/..... / 1=oui 2=non

Q33. Fièvre à répétition : /..... / 1=oui 2=non

Q34. Epistaxis à répétition : /..... / 1=oui 2=non

Q35. Gingivorragies à répétition : /..... / 1 = Oui 2 = Non

4-Renseignements cliniques :

Q36. Date de début des signes :

Q37. Date de diagnostic :

Q38.Délai de consultation:/..... / 1=moins d'un mois 2=1-3mois 4=4-6 mois 4=plus de 6 mois

Q39.Signes de découverte:/..... / 1=Syndrome infectieux 2=Syndrome anémique 3=Syndrome hémorragique 4= Anomalies de l'hémogramme 5 = Autres à préciser :

- Q40. Signe de début :
- Q41. Poids :
- Q42. Taille :
- Q43. PC :
- Q44. IMC :
- Q45. Température (en °C) :
- Q46. Etat nutritionnel: /..... / 1=Normal 2=MAM 3=MAS 4= Retard staturo-pondéral
- Q47. Etat général: /..... / 1=bon 2= altéré
- Q48. Pâleur: /..... / 1 = Non 2 = modérée 3 = marquée
- Q49. Saignement actif : /..... / 1 = Non 2 = minime 3 = abondant
- Q50. Purpura/pétéchies/ecchymose : /..... / 1=oui 2=non
- Q51. Signes de lutte respiratoires : 1 = Non 2 = modérés 3 = marqués
- Q52. Râles crépitant : /..... / 1=oui 2=non
- Q53. Souffle cardiaque : /..... / 1 = Non 2 = modérée 3 = marqué
- Q54. Tachycardie : /..... / 1 = Non 2 = modérée 3 = marquée
- Q55. Splénomégalie : /...../ 1=oui 2=non
- Q56. Hépatomégalie : /..... / 1=oui 2=non

Examens complémentaires de diagnostic

Hémogramme

- Q57- Nombre de GR (par mm³):
- Q58- Nombre de GB (par mm³) :
- Q59- Taux d'hématocrite (en %) :
- Q60- Taux d'hémoglobine (en g/dl) :
- Q61- VGM (en FL) :
- Q62- CCMH :
- Q63- TCMH :
- Q64- Nombre de plaquettes (par mm³) :
- Q65- Neutrophiles (par mm³):
- Q66- Eosinophiles (par mm³) :
- Q67- Lymphocytes (par mm³) :
- Q68- Basophiles (par mm³) :
- Q69- Monocytes (par mm³):
- Q70. Taux de réticulocyte (par mm³):
- Q71. Myélogramme: /..... / 1=oui 2=non

Si Oui, résultat :

Q72. Biopsie ostéo-médullaire: /..... / 1=oui 2=non

Si Oui, résultat :

Examens complémentaires de recherche étiologique

Q73. Recherche étiologique faite: /..... / 1 = Oui 2 = Non

Si non, motif :

Q74. Sérologie de l'hépatite A: /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Q75. Sérologie de l'hépatite B : /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Q76. Sérologie de l'hépatite C : /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Q77. Sérologie de la CMV : /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Q78. Sérologie de l'EBV : /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Q79. Sérologie du parvovirus B19 : /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Q80. Sérologie HIV : /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Q81. AgHbs : /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Q82. IDR à la tuberculine : /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Autres examens complémentaires

Q83. Groupage sanguin :

Q84. Rhésus: /..... / 1= Positif 2= Négatif

Q85. CRP: /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Q86. Frottis sanguin: /..... / 1= Présence de blastes 2= Absence de blastes 3= Non fait

Q87. Transaminases: /..... / 1= Normales 2= Elevées 3 = Non faites

Q88. Ionogramme sanguin: /..... / 1= Normal 2= Troubles 3 = Non fait

Si troubles, préciser

Q89. Urée: /..... / 1= Normales 2= Elevées 3 = Non faites

Q90. Créatininémie: /..... / 1= Normales 2= Elevées 3 = Non faites

Q91. Hémoculture: /..... / 1= positive 2 = Négative 3= Non faite

Q92. Radiographie du thorax de face: /..... / 1= Normale 2= pathologique 3= Non faite

Si pathologique, préciser

Q93. Pathologie associée : /..... / 1 = Pneumopathie 2 = Infection urinaire 3 =

Paludisme

4 = Mucite/gingivite 5 = Septicémie 6 = Autres

Traitement

Q94. Date de début du traitement : /..... /.....

Q95. Traitement de support: /..... / 1=Antibiothérapie 2=Transfusion 3=Antibiothérapie et Transfusion 4 facteurs de croissance 5 = Support nutritionnel
6 = Autres à préciser :

Q96. Traitement curatif: /..... / 1= Corticothérapie 2= immunosuppresseurs
3 = androgénothérapie 4 = immunosuppresseurs + SAL 5= greffe de moelle.

Q97. Complications du traitement: /..... / 1=Toxicité des drogues
2=Autres complications

Q98. Réponse du traitement : /...../ 1= Satisfaisante 2= Non satisfaisante 3 = non évaluée

Q99. Date de fin de traitement...../...../.....

Q100. Date aux dernière nouvelles...../...../.....

Q101. Etat aux dernières nouvelles: / / 1= vivant 2 = PDV 3= décédé

Q102. Statut des vivants: /..... / 1=Guérit 2 = En cours de traitement

3 = En abandon de traitement 4 = Echec du traitement

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom: Zigmé

Prénom: Salif

Année Universitaire : 2019- 2020

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine: Mali

Dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Secteur d'intérêt : Pédiatrie.

Titre : Aplasies médullaires hors chimiothérapie dans l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré.

Résumé : Il s'agissait d'une étude rétro-prospective, descriptive de 29 enfants âgés de 0 à 15 ans, atteints d'aplasie médullaire au Service d'Oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako sur une période de 11 ans dont l'objectif principal était d'étudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des aplasies médullaires.

Au terme de notre étude, la fréquence de l'AM était de 1,7% avec une incidence de 2,6 cas par an ; la moyenne d'âge était de 8,93 ans et le sexe Ratio de 2, 6 en faveur du masculin ; la consanguinité était le seul facteur étiologique retrouvé ; l'anémie était le motif de consultation le plus fréquent (69%) ; le délai moyen de consultation était de 92,21 jours avec des extrêmes de 24 et 365 jours. Le syndrome infectieux était le plus fréquent (79,3%) suivis du syndrome anémique (51,7%) et hémorragique (27,6%) ; Les trois syndromes étaient associés dans 27,6% des cas. L'anémie avec un taux d'Hb < 8g/dl s'observait chez 25 patients, la thrombopénie sévère (< 50 000) chez 21 patients, la leucopénie chez 20 et la neutropénie sévère (< 500) chez 15 patients. La sérologie de l'EVB et du parvovirus B19 faite chez 7 patients était positif chez un. Tous avaient bénéficiés d'au moins une transfusion de PSL et 24 d'une antibiothérapie. Le traitement spécifique était à base de corticoïdes chez 17 patients, d'androgènes chez 6 et d'immunosuppresseurs chez 6 patients.

Au cours du suivi, 15 patients avaient abandonné le traitement, 10 étaient décédés, 2 étaient en cours de traitement, 1 était en rémission et 1 perdu de vue.

Mots clés : Aplasies médullaires, enfant, Bamako.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !