

Synthèse destinée aux médecins traitants et pédiatres

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES ET CONSTITUTIONNELLES

Version du 1^{er} Mars 2023



Reconnue par le Ministère de la Santé

Sommaire

Synthèse à l'intention des médecins traitants et pédiatres	3
▪ Généralités	3
▪ Conduite à tenir en cas de suspicion d'aplasie médullaire et lors du suivi en ambulatoire.....	4
▪ Fiches Urgence	5
▪ Cartes d'urgence.....	6
▪ Informations utiles	6

Synthèse à l'intention des médecins traitants et pédiatres

■ Généralités

L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale (l'aplasie médullaire n'est pas un cancer).

L'arrêt de production des cellules souches hématopoïétiques (CSH) entraîne une défaillance globale de l'hématopoïèse responsable de cytopénies constatées à la NFS.

Il existe différents mécanismes contribuant à la survenue d'une aplasie médullaire : la plupart des aplasies sont dites idiopathiques (à priori auto-immunes), 15 à 20% sont constitutionnelles (génétiques), à rechercher en particulier chez l'enfant, et certaines sont favorisées par l'exposition à des agents toxiques ou médicamenteux (1 à 2%).

L'AM est une maladie rare dont l'incidence est de 2-3 cas par million d'habitants par an en Europe et aux États-Unis. Sa prévalence est de 1 personne sur 250 000 habitants.

Les symptômes et la sévérité de l'AM diffèrent d'un malade à l'autre. On suspecte le plus souvent une aplasie médullaire devant une pancytopenie (anémie, neutropénie et thrombopénie) avec anémie arégénérative : la lignée plaquettaire est presque constamment atteinte. Les polynucléaires neutrophiles sont parfois épargnés. L'installation de ces cytopénies peut se faire en quelques jours ou plus lentement en quelques mois ou années (notamment pour les aplasies constitutionnelles). De façon générale, une bicytopenie ou une pancytopenie nécessite toujours un avis hématologique spécialisé.

Sur le plan thérapeutique, seules les formes sévères et très sévères nécessitent un traitement alors que les aplasies modérées nécessitent seulement une simple surveillance.

Le risque de décès existe, bien qu'en nette diminution, et prédomine pendant les premiers mois de la maladie ou en cas de maladie avancée réfractaire à tout traitement. Le décès survient généralement suite à une hémorragie sévère ou à une infection grave. Cette maladie expose aussi au risque d'évolution secondaire vers une myélodysplasie ou une leucémie aiguë (hémopathies myéloïdes essentiellement). Le programme thérapeutique d'un patient atteint d'AM débute dès la première transfusion, en coordination avec le centre de transfusion sanguine et un hématologue ou un pédiatre hématologue. Il est donc fondamental de l'adresser rapidement vers un centre expert (centre de référence ou de compétence).

Dans les AM idiopathiques sévères, la prise en charge thérapeutique est une urgence car le délai de traitement a un impact pronostique. L'allogreffe de moelle osseuse constitue le traitement de référence en cas de donneur HLA identique intrafamilial chez les patients de moins de 40 ans. La guérison est obtenue dans plus de 80 % des cas d'AM acquises sévères dans cette situation. En l'absence de donneur intrafamilial ou si le patient est âgé de plus de 40 ans, l'association sérum anti-lymphocytaire (SAL) de cheval, ciclosporine et eltrombopag représente le traitement de choix. Dans les formes sévères et très sévères, chez l'adulte le traitement de référence est désormais une trithérapie associant SAL de cheval, ciclosporine et eltrombopag (Peffault de Latour et al. 2022) ; chez l'enfant, il n'y a pas d'indication à l'utilisation de l'eltrombopag en première ligne. Ce traitement immunosuppresseur est efficace chez 80 % des malades avec une qualité de réponse variable. La réponse à ce traitement est d'environ 3 mois en médiane. La greffe de CSH à partir d'un donneur non apparenté (à partir de donneurs volontaires anonymes) peut être nécessaire pour les sujets jeunes réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur. Les résultats sont moins bons qu'en cas de greffe à partir d'un donneur familial compatible, compte

tenu du risque de réaction du greffon contre l'hôte (graft versus host disease - GVH), principale complication des greffes et potentiellement mortelle.
La greffe de CSH est le seul traitement curatif de l'atteinte hématologique dans les formes constitutionnelles (génétiques)

▪ **Conduite à tenir en cas de suspicion d'aplasie médullaire et lors du suivi en ambulatoire**

Evaluer les signes cliniques de gravité imposant une hospitalisation en urgence :

► En cas de fièvre chez un patient neutropénique (<500 PNN/mm³ ou 0.5 G/l) :
D'une manière générale, toute fièvre survenant chez un patient neutropénique (< 0,5 G/L) nécessite un avis hospitalier.

- Fièvre mal tolérée avec frissons et état de choc
- Angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux antibiotiques
- Fièvre résistante aux antibiotiques à 48h d'évolution
- Fièvre supérieure à 38,5 °C chez un patient avec une voie veineuse centrale

► En cas de mauvaise tolérance de l'anémie :

- Signes fonctionnels d'intolérance : dyspnée au moindre effort, vertiges, céphalées, malaise, tachycardie mal tolérée, angor, confusion, asthénie, anorexie chez le petit enfant
- Une transfusion de concentré globulaire s'impose en cas d'intolérance clinique ou à titre systématique si taux d'hémoglobine < 7g/dL (seuil plus élevé en cas de comorbidités)

► En cas de risque hémorragique :

Il n'y a habituellement pas de risque hémorragique spontané si les plaquettes sont supérieures à 20 G/L chez l'adulte ou 10 à 20 G/L chez l'enfant sauf en cas de thrombopathie associée, de traitement anticoagulant ou antiagrégant associé, ou de processus favorisant un saignement (lésion digestive, HTA mal contrôlée,).

Une transfusion plaquettaire doit être envisagée :

- en cas de saignement patent (purpura extensif, hémorragie cutanéomuqueuse, épistaxis, hématurie....)
- à titre prophylactique en cas de thrombopénie inférieure à 20 G/L chez l'adulte, 10 à 20 G/L chez l'enfant (il est possible chez des patients transfusés régulièrement et peu symptomatiques d'abaisser ce seuil à 10 G/L)

▪ **En cas d'urgence**, joindre le service hospitalier de proximité du réseau national disponible sur le site internet [Liste des centres](#)

En cas de difficulté, joindre un médecin du centre de référence (CR) ou d'un centre de compétence « Aplasies médullaires ». Le centre de référence peut être appelé au 01 42 49 96 39 entre 8h et 17h.

En dehors de ces horaires :

- le médecin de garde d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis peut être contacté via le standard au 01 42 49 49 49
- le pédiatre de garde d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Robert-Debré peut être contacté au 01.40.03.53.88 ou par le standard au 01.40.03.20.00

Confirmer le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie :

Cette étape du diagnostic impose de référer le patient dans un centre d'hématologie adulte ou pédiatrique dans la liste des centres du réseau national élaboré par le centre de référence (ci-après).

L'évaluation de la sévérité, des comorbidités, la recherche de potentielles maladies génétiques sous-jacentes orienteront la conduite thérapeutique à tenir et la surveillance ultérieure.

Le médecin traitant peut apporter des informations essentielles pour la prise en charge thérapeutique : **antécédents familiaux ou personnels, traitements récemment instaurés ou hémogrammes anciens disponibles** (normaux ou anormaux).

Prise en charge thérapeutique initiale

La prise en charge thérapeutique initiale dépend de la sévérité de l'aplasie médullaire et de l'âge du patient. Elle impose une hospitalisation prolongée dans la majorité des cas. Seuls les aplasies médullaires modérées ou les patients âgés seront suivis en ville par des contrôles réguliers de numération (alternance médecins généraliste et hospitalier).

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Les dossiers peuvent être discutés à l'occasion des RCP organisées par le centre de référence (CR) aplasies médullaires. Elles se tiennent le plus souvent les premiers et troisièmes mercredis de chaque mois (dates disponibles sur le site www.aplasiemedullaire.com). Le dossier doit être présenté par un médecin en utilisant la fiche RCP de présentation du cas (disponible sur l'espace professionnel de ce même site) qui devra être adressée au plus tard 48h avant la RCP par email à : valerie.quinet@aphp.fr ou par fax au 01 42 49 96 36.

Observatoire national des insuffisances médullaires (RIME)

Un observatoire national des insuffisances médullaires acquises et constitutionnelles, RIME, coordonné par le centre de référence (Pr Régis Peffault de Latour -Dr Flore Sicre de Fontbrune - Pr. Thierry Leblanc - Mme Isabelle Brindel) a été mis en place début 2017 et permet l'enregistrement anonymisé des données clinico-biologiques concernant les patients atteints d'aplasies médullaires acquises, constitutionnelles et d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). L'objectif est d'améliorer la connaissance globale de ces pathologies.

Pour ce faire, une biobanque a été mise en place (Pr Jean Soulier, Laboratoire d'hématologie, Saint-Louis) avec conservation d'échantillons biologiques (sang et moelle) prélevés à chaque étape de la prise en charge de ces patients et des fibroblastes pour les formes constitutionnelles.

▪ **Fiches Urgence**

Elles sont disponibles via les liens suivants sur le site Orphanet « Orphanet Urgence ».

- [Bonnes pratiques en cas d'urgence / HPN](#)

- [Bonnes pratiques en cas d'urgence / Anémie de Fanconi](#)

- [Bonnes pratiques en cas d'urgence / Anémie de Blackfan-Diamond](#)

▪ Cartes d'urgence

Des cartes d'urgence (aplasie médullaire et HPN) élaborées par le centre de référence, sous l'égide de la filière de santé MaRIH (maladies rares immuno-hématologiques) conformément au Plan National des Maladies Rares, ont été diffusées au sein de son réseau national et sont à remettre à tout patient atteint d'une aplasie médullaire.

▪ Informations utiles

Le PNDS est disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé avec une recherche avancée « PNDS aplasies médullaires » et également sur les sites internet du centre de référence et de la filière de santé MaRIH.

➤ Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

- Email : cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr
- Site internet : www.aplasiemedullaire.com
- Tél : 01 42 49 96 39 / 01 71 20 75 27
- Organigramme disponible sur le site internet

➤ Orphanet : www.orpha.net

- Codes Orphanet

• Aplasies médullaires acquises	• ORPHA 164823 • ORPHA 88 • ORPHA 182040
• Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	• ORPHA 447
• Aplasie médullaire constitutionnelle	• ORPHA:68383
• Maladie de Fanconi	• ORPHA 84
• Anémie de Blackfan-Diamond	• ORPHA 124
• Téloméropathies	• ORPHA 1775
• Syndrome <i>GATA2</i>	• ORPHA 228423 • ORPHA3226 • ORPHA 319465
• Syndrome de Shwachman Diamond	• ORPHA 811
• Amégacaryocytose congénitale	• ORPHA 3319
• <i>SAMD9/SAMD9L</i>	• Code en attente de création • Code 494 433 (MIRAGE)
• <i>THPO</i>	• Code en attente de création
• <i>MPL</i>	• Code en attente de création
• <i>ERCC6L2</i>	• ORPHA 401764
• <i>MECOM</i>	• ORPHA 71289

➤ **Associations de patients**

- Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF) : fanconi.com
- Association Francophone de la maladie de Backfan-Diamond : afmbd.org
- Association HPN France - Aplasie médullaire : hpnfrance.com
- Association TELOMERO ASSO pour les téloméropathies : telomero-asso.fr

➤ **Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH :**

Email : contact@marih.fr

Site internet : www.marih.fr

Facebook : [@Filiere.MaRIH](https://www.facebook.com/Filiere.MaRIH)

Twitter : [@Filiere_MaRIH](https://twitter.com/Filiere_MaRIH)