

**Livret
d'information
aux patients**



Prise en charge d'une aplasie médullaire

Réalisé par le centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles
Mai 2026

Avant-propos

Un diagnostic d'aplasie médullaire a été posé chez vous, ou chez votre enfant ou l'un des membres de votre famille : c'est une pathologie rare et donc le plus souvent inconnue du grand public.

Ce document, élaboré par le Centre de Référence des Aplasies Médullaires est destiné à répondre à vos questions sur cette maladie et sa prise en charge.

Nous vous conseillons de lire attentivement ce livret et de ne pas hésiter à poser toutes vos questions à votre hématologue référent.

L'équipe du Centre de Référence des aplasies médullaires (CeRAMIC)

Pr Régis Peffault de Latour, Hôpital Saint-Louis, Paris
Dr Flore Sicre de Fontbrune, Hôpital Saint-Louis, Paris
Pr Thierry Leblanc, Hôpital Robert-Debré, Paris
Dr Mony Fahd, Hôpital Robert-Debré, Paris
Isabelle Brindel, Hôpital Saint-Louis, Paris

Sommaire

Qu'est-ce que l'aplasie médullaire ?	6
Qu'est-ce que la moelle osseuse ?	6
Les causes de l'aplasie médullaire	7
Le diagnostic d'aplasie médullaire	7
Quels examens permettent le diagnostic de l'aplasie médullaire ?	8
La sévérité de l'aplasie	9
Les sous types d'aplasies médullaires idiopathiques	9
Les aplasies médullaires constitutionnelles	10
Les traitements de l'aplasie médullaire	10
Le suivi d'un patient atteint d'aplasie médullaire acquise (non greffé)	14
Grossesse et aplasie	14
L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne ou HPN	15
Particularités des aplasies médullaires constitutionnelles	18
Description des actes nécessaires au cours de la prise en charge de l'aplasie médullaire	22
Les traitements prescrits	24
La prise en charge psychologique et sociale	26
Les essais cliniques	27
La banque nationale de Maladies rares	28
Glossaire	29
Cartes d'urgence	35

Qu'est-ce que l'aplasie médullaire ?

L'aplasie médullaire est un groupe de maladies non cancéreuses, non contagieuses, qui affecte la production des cellules du sang. Elle est caractérisée par le fait que l'organisme fabrique trop peu de cellules sanguines à cause d'une défaillance de la moelle osseuse.

Qu'est-ce que la moelle osseuse ?

La moelle osseuse est contenue à l'intérieur de tous les os. C'est l'"usine" qui fabrique toutes les « cellules » du sang à partir des « cellules souches hématopoïétiques » (CSH). C'est dans la moelle osseuse que les CSH résident, se multiplient et se différencient (maturation) en cellules du sang. Le terme « médullaire » se rapporte à la moelle osseuse (et non à la moelle épinière).

Les éléments du sang produits par la moelle osseuse sont :

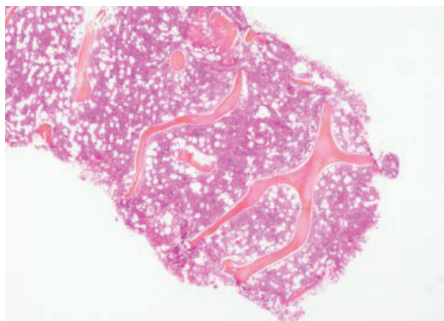
- **Les globules rouges** qui sont chargés du transport de l'oxygène, grâce à l'hémoglobine qu'ils contiennent, et à sa distribution dans les tissus de l'organisme. Le taux d'hémoglobine est le meilleur reflet de la quantité de globules rouges dans le sang. Les **réticulocytes** sont les jeunes globules rouges qui viennent de sortir de la moelle. Leur nombre reflète la production de globules rouges de la moelle, et dépend du taux d'hémoglobine et des besoins.
- **Les globules blancs ou leucocytes** qui permettent à l'organisme de se défendre contre les infections. Il y a différents types de globules blancs, comme les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les lymphocytes. Les PNN sont particulièrement importants pour la défense contre les infections bactériennes et les champignons et les lymphocytes combattent plutôt les infections virales.

- **Les plaquettes**, qui préviennent les saignements en participant à la formation du caillot (coagulation du sang).

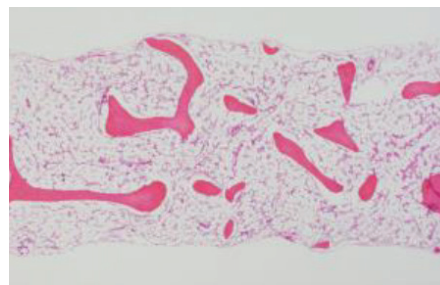
La moelle fabrique ces différentes cellules grâce à des cellules "spécialisées", les CSH, capables de se multiplier, de s'auto-renouveler et de se différencier en globules rouges, globules blancs et plaquettes. Les CSH s'auto-renouvellent dans la moelle osseuse permettant d'assurer l'hématopoïèse (production des cellules du sang) pendant toute la vie.

Valeurs normales Hommes ou Femmes adultes
Hémoglobine : 12 à 16 g/dl (plus élevée chez l'homme que chez la femme et l'enfant)
Globules Blancs : 4 à 10 G/L
Polynucléaires Neutrophiles : 1,5 à 7 G/L
Plaquettes : 150 à 400 G/L

En cas d'aplasie médullaire, la population des cellules souches hématopoïétiques présente dans la moelle est réduite. De ce fait, la production de cellules sanguines est diminuée, dans des proportions variables en fonction de la sévérité de l'aplasie.



Photographie d'une moelle normale



Photographie d'une moelle désertique dans le cas d'une aplasie médullaire : le tissu hématopoïétique normal est remplacé par de la graisse

Les causes de l'aplasie médullaire

Dans la grande majorité des cas, l'aplasie est considérée comme acquise et d'origine immunologique.

On parle en pratique d'**aplasie médullaire « idiopathique » ou « acquise »** car il n'existe pas de test diagnostique permettant de prouver cette origine immunologique : le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments.

Au cours de l'aplasie médullaire immunologique, c'est le propre système immunitaire du patient, qui pour des raisons encore incomplètement élucidées, détruit les cellules souches de la moelle. C'est une maladie auto-immune. Ces aplasies médullaires ne sont pas génétiques, elles sont dites « acquises » et donc ne peuvent pas être transmises par les parents à leurs enfants.

Il existe également des aplasies médullaires d'origine toxique c'est-à-dire que les cellules de la moelle osseuse ont été détruites par un produit chimique, ou post-infectieuses.

Plus rarement, une **cause génétique** est identifiée. On parle d'**aplasie médullaire constitutionnelle**. Le plus souvent ces dernières sont diagnostiquées chez l'enfant ou l'adulte jeune.

La prise en charge des aplasies idiopathiques (acquises) est globalement la même chez les adultes et les enfants même s'il y a des particularités liées à l'âge (certains types de greffe de moelle par exemple ont des indications plus larges chez l'enfant que chez l'adulte).

Pour les aplasies médullaires constitutionnelles, seules les particularités de la prise en charge qui diffèrent de celles des aplasies médullaires acquises seront ici décrites.

Le diagnostic d'aplasie médullaire

Les symptômes de l'aplasie médullaire sont liés à la diminution de la production par la moelle des cellules du sang.

La baisse des globules rouges (baisse du taux d'**hémoglobine**) provoque une **anémie** responsable d'une fatigabilité, d'un essoufflement à l'effort (voire au repos lorsqu'elle est très prononcée), d'une accélération des battements du cœur (tachycardie), d'une pâleur, de malaises et parfois des maux de tête. Les symptômes sont plus prononcés chez les personnes fragiles ou ayant d'autres pathologies. L'anémie est mieux tolérée chez les enfants et les jeunes adultes qui peuvent ainsi avoir un taux d'hémoglobine très bas au diagnostic.

La baisse des **plaquettes (thrombopénie)** favorise les saignements. Ceux-ci peuvent être spontanés quand elles sont très basses (< 15 G/L) ou favorisés par des traumatismes. Il peut s'agir de bleus trop fréquents, de saignement de gencives spontanés ou lors du brossage des dents, ou de petites taches rouges violacées sur la peau (purpura). Le principal risque est lié à des saignements importants en cas de traumatisme

ou de saignements au niveau cérébral.

La baisse des **globules blancs**, en particulier des PNN (neutropénie) favorise les infections par des bactéries ou des champignons. Si les PNN sont inférieurs à 0.5 G/L, il existe un risque d'infection à partir des germes de l'organisme (en particulier les bactéries ou les champignons de la peau, des muqueuses ou du tube digestif). En cas de fièvre, un traitement antibiotique est nécessaire, le plus souvent par voie intraveineuse et en hospitalisation. **Ces symptômes sont le plus souvent ceux qui révèlent l'aplasie médullaire.**

Plus rarement, le diagnostic est fait sur une numération réalisée pour tout autre chose ou, plutôt chez l'adulte, lors d'un bilan systématique.

Parfois, le diagnostic d'aplasie médullaire est posé du fait d'une complication associée à l'aplasie appelée **HPN** ou hémoglobinurie paroxystique nocturne. L'HPN, lorsqu'elle survient, peut se révéler par des urines foncées rouges porto, des douleurs abdominales, une thrombose (caillots dans les veines ou les artères) ou une complication hépatique. L'HPN est très rare chez l'enfant.

Dans moins de 5% des cas l'aplasie médullaire survient au décours d'un épisode d'hépatite aiguë (inflammation du foie d'origine immunologique), en général dans un délai de 3 semaines à 3 mois après l'hépatite. Ces formes dites « séquences hépatite aplasie » sont également immunologiques, et lorsque la présentation est typique ne nécessitent pas d'autres examens pour rechercher leur cause.

Quels examens permettent le diagnostic de l'aplasie médullaire ?

La prise de sang

Le diagnostic d'aplasie médullaire est évoqué sur un examen sanguin : la numération formule

sanguine (NFS) devant l'association, à des degrés variables, d'une thrombopénie, d'une anémie ou d'une neutropénie. L'anémie est dite arégénérative car les réticulocytes (formes jeunes des globules rouges qui viennent de sortir de la moelle) sont bas (typiquement inférieurs à 20 G/L). L'absence de réticulocytes traduit le défaut de production par la moelle et distingue ce type d'anémie d'autres formes d'anémies, dites régénératives, au cours desquelles la moelle continue à produire des globules rouges en quantité adaptée (par exemple un saignement ou une anémie par destruction des globules rouges dite « hémolytique »).

Le myélogramme

La seconde étape consiste à réaliser un examen de la moelle osseuse (moelle contenue dans l'os). Le myélogramme permet principalement d'éliminer d'autres maladies et aussi d'évoquer le diagnostic d'aplasie médullaire. Un cytologiste (hématologue biologiste) examine au microscope un frottis de moelle, après coloration, qui lui permet d'analyser le nombre et la morphologie des cellules de la moelle. Dans l'aplasie médullaire, le plus souvent l'aspiration est très pauvre : on ne voit que peu de cellules. Cet examen nécessite une ponction de l'os qui est le plus souvent réalisé au niveau du sternum ou de l'os du bassin (chez l'enfant, il est toujours fait dans le bassin) sous anesthésie locale, au lit du patient (chez l'enfant et parfois chez l'adulte, on utilise aussi une anesthésie au masque avec du protoxyde d'azote). Il est désagréable mais dure moins d'une minute et cette sensation disparaît presque immédiatement. Le résultat est en règle générale disponible en 1 ou 2 jours. Une analyse des chromosomes (caryotype médullaire) est systématiquement faite de façon associée.

La biopsie de moelle

La 3^{ème} étape nécessaire pour confirmer le diagnostic est la biopsie de moelle. Cette dernière consiste à prélever dans le bassin un tout petit

morceau d'os qui contient la moelle pour vérifier que la moelle est pauvre et qu'il n'y a pas de maladie qui empêche l'aspiration de la moelle (myélogramme faussement pauvre). Chez l'adulte, cet examen est réalisé sous anesthésie locale au lit du patient ; chez l'enfant, il est fait au bloc opératoire lors d'une courte anesthésie générale. Contrairement au myélogramme qui peut être fait avec des plaquettes très basses, la biopsie de moelle nécessite une transfusion de plaquettes si ces dernières sont en dessous de 50 G/L. Il s'agit d'un examen anatomopathologique : le résultat n'est rendu qu'au bout de plusieurs jours.

Les autres examens

D'autres examens seront réalisés pour compléter le bilan initial de la maladie en fonction du contexte :

- Chez l'enfant et l'adulte jeune ou s'il existe une histoire familiale évocatrice, des examens seront réalisés à la recherche d'une pathologie génétique. Le taux d'hémoglobine foetale peut faire évoquer une forme constitutionnelle s'il est élevé.
- Chez tous les patients, une recherche d'HPN ou hémoglobinurie paroxystique nocturne sera réalisée par une prise de sang.
- Une recherche de maladies auto-immunes associées sera aussi réalisée de même qu'un bilan sérologique viral.
- Si une greffe est envisagée, un typage HLA sera réalisé chez le patient et ses frères et sœurs pour savoir s'il existe un donneur compatible dans la famille ; les parents, même s'ils ne peuvent être donneur a priori, sont aussi prélevés afin de préciser au mieux le typage HLA des enfants.
- Les examens nécessaires en vue de transfusions de culots globulaires ou de concentré plaquettaire seront réalisés (groupes sanguins).

La sévérité de l'aplasie

On classe les aplasies médullaires idiopathiques en 3 catégories en fonction de la sévérité de l'atteinte des différentes lignées :

- Aplasie médullaire modérée :

Plaquettes > 20 G/L, PNN > 0.5 G/L
et réticulocytes > 60 G/L

- Aplasie médullaire sévère :

Plaquettes < 20 G/L, PNN < 0.5 G/L
et/ou réticulocytes < 60 G/L

- Aplasie médullaire très sévère :

Aplasie médullaire sévère mais avec des PNN < 0.2 G/L ; le risque d'infection grave est ici majeur.

Un patient qui a une aplasie médullaire modérée et qui ne nécessite pas de transfusions n'est pas traité. Une simple surveillance est réalisée.

Une aplasie médullaire sévère ou très sévère doit être traitée dans les plus brefs délais.

Les sous types d'aplasies médullaires idiopathiques

Certains types d'aplasies médullaires idiopathiques sont distingués :

- Les **aplasies médullaires associées à un clone HPN** (décrites plus loin).
- Les **aplasies médullaires dites post-hépatitiques** qui surviennent dans les semaines ou mois qui suivent un épisode d'hépatite aiguë (« jaunisse ») le plus souvent chez des sujets jeunes. Il s'agit d'une hépatite non infectieuse à priori : elle est, comme l'aplasie, d'origine immunologique et peut être de sévérité très

variable. Elle ne se traduit parfois que par la présence d'anomalies du bilan hépatique qui ont tendance à se résoudre spontanément ou avec le traitement immunosuppresseur donné pour l'aplasie. Parfois l'hépatite elle-même nécessite un traitement par corticoïdes.

- Les **aplasies de la grossesse** qui surviennent brutalement au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse qui sont heureusement très rares et qui se résolvent le plus souvent à l'issue de la grossesse.

Ces sous types d'aplasies ne sont pas prises en charge différemment, elles constituent des sous entités plus particulièrement identifiables. Ainsi, la présence d'un clone HPN significatif est un bon argument en faveur du caractère idiopathique de l'aplasie. De même, les formes post-hépatitiques répondent classiquement bien au traitement immunosuppresseur quand il est indiqué.

Les aplasies médullaires constitutionnelles

L'appauvrissement de la moelle osseuse, qui peut être d'apparition progressive, est ici lié à une mutation d'un gène important pour le fonctionnement de la moelle osseuse. Une insuffisance médullaire va s'installer le plus souvent progressivement ce qui distingue ces formes des aplasies acquises qui ont souvent un début aigu.

Il s'agit de **maladies génétiques** et donc éventuellement transmissibles à la descendance.

Même si la ou les mutations du gène responsable sont présentes dès la naissance, la maladie de la moelle peut ne se manifester que plus tard dans la vie. Parfois, il y a plusieurs cas d'aplasie médullaire dans la même famille mais parfois l'anomalie du gène est apparue alors qu'aucun autre membre de la famille n'a de problème de moelle osseuse.

Dans certains autres cas, l'anomalie du gène en question peut causer d'autres atteintes que

l'aplasie en particulier un retard de croissance, des malformations congénitales (touchant les os, le cœur, les reins,...), des atteintes de la peau, des ongles, des cheveux et des atteintes d'organes (foie, poumons,...).

Les principales aplasies médullaires constitutionnelles sont :

- La maladie de Fanconi
- Les téloméropathies (anciennement appelées dyskératoses congénitales)
- les amégacaryocytoses liées à des variants des gènes *MPL*, *THPO* ou *MECOM*
- L'anémie de Blackfan-Diamond
- Les syndromes *SAMD9/SAMD9L*

La liste des pathologies génétiques pouvant se manifester par une aplasie médullaire avec leur mode de transmission est résumé dans le tableau page 33.

La démarche diagnostique est ici plus complexe : enquête familiale, bilan des atteintes associées, tests génétiques et conseil génétique...

Les traitements de l'aplasie médullaire

Le choix du traitement **dépend principalement de la cause de l'aplasie médullaire** (immunologique, toxique ou génétique), de sa sévérité, de l'âge et des antécédents du patient, de l'existence d'un donneur de moelle compatible dans la famille.

Les traitements immunosuppresseurs sont inefficaces dans les formes toxiques ou constitutionnelles.

Les patients qui ont une aplasie médullaire modérée et qui ne sont pas transfusés ne sont, le plus souvent, pas traités mais doivent avoir une surveillance régulière par un hématologue.

On distingue les traitements qui ont pour objectif de traiter l'aplasie et les traitements symptomatiques (transfusions, antibiotiques, etc).

Les traitements des aplasies médullaires acquises

Plusieurs types de traitements spécifiques existent à l'heure actuelle :

Le traitement immunosuppresseur

- **L'association de sérum anti lymphocytaire (SAL) et de ciclosporine (Néoral®) est le traitement immunosuppresseur de référence dans l'aplasie médullaire idiopathique.** Les immunosuppresseurs sont des médicaments qui bloquent le système immunitaire et permettent ainsi de limiter, voire d'arrêter la destruction des cellules souches. Le SAL est un mélange d'anticorps obtenus par immunisation d'un animal (cheval ou lapin) à qui on a injecté des lymphocytes humains. Le SAL va détruire les lymphocytes responsables de l'auto-immunité dirigée contre les CSH : il doit être administré par voie intraveineuse très lentement sur plusieurs heures, via un cathéter central, en cure de 4 à 5 jours. Les premiers jours de perfusion, il provoque les symptômes d'une forte grippe et est donc associé pendant plusieurs semaines aux corticoïdes. Il provoque un déficit immunitaire important (le SAL détruit aussi bien les « mauvais » lymphocytes, responsables de l'auto-immunité, que les « bons ») ce qui justifie une hospitalisation de plusieurs semaines pour limiter le risque d'infections sévères. Le taux de réponse globale est de 80% avec un délai de réponse très variable de 1 à 4 voire parfois 6 mois. La réponse hématologique obtenue est dite :
 - partielle : amélioration des cytopénies et arrêt des transfusions
 - ou complète : quasi normalisation des cytopénies : taux d'hémoglobine > 10g/dL, PNN > 1 G/L et plaquettes > 100 G/L

La ciclosporine est poursuivie au moins un an après la dernière transfusion à dose efficace qui est adaptée par des dosages réguliers du médicament dans le sang (on vise un taux résiduel > 200 ng/ml idéalement) car il existe un risque de rechute en cas de baisse trop rapide. A l'issue de cette période, la ciclosporine sera diminuée très progressivement de 10% environ tous les 3 mois en surveillant attentivement la numération.

Après 15 ans, dans les formes sévères et très sévères et non éligible à l'allogreffe de CSH, une étude clinique portée par le centre de référence a montré un bénéfice d'associer d'emblée au traitement de référence (SAL et ciclosporine) l'eltrombopag. L'eltrombopag est débuté à 75 mg dans les 5 à 10 jours, puis rapidement (2 semaines) augmenté à 150 mg en 1 prise par jour après le début des traitements immuno-suppresseurs et poursuivi à pleine dose au moins 3 mois. Chez l'enfant de moins de 15 ans, la trithérapie n'a pas montré de bénéfice, elle n'est donc pas proposée en dehors de situation très particulière.

- **La ciclosporine (Néoral®)** est parfois utilisée seule ou en association à l'eltrombopag quand il existe une contre-indication au SAL. Si l'état clinique du patient ne le nécessite pas, ce traitement par ciclosporine seule ne justifie pas d'une hospitalisation. Un délai de 3 à 6 mois est nécessaire pour évaluer l'efficacité et en cas de réponse une décroissance très lente est réalisée comme après le traitement par SAL et ciclosporine.

Les analogues du récepteur de la thrombopoïétine (eltrombopag)

Ils sont capables d'augmenter, en stimulant les CSH, la production de cellules sanguines et peuvent être utilisés, le plus souvent en association avec le traitement immunosuppresseur. Ils sont efficaces dans environ 30% des cas en monothérapie quand l'immunosuppression seule est en échec. L'eltrombopag est donné à la dose de 150 mg/j chez l'adulte ; il doit impérativement être pris strictement à jeun et à distance de tout produit laitier. Un délai de 3 à 4 mois de traitement est nécessaire pour l'évaluer. Une fois la meilleure réponse obtenue, l'arrêt se fait prudemment par palier de 8 semaines. Ce traitement ne nécessite pas d'hospitalisation si l'état de santé du patient ne le nécessite pas par ailleurs.

Les autres médicaments utiles

- **Les androgènes** (hormones mâles) permettent d'obtenir une réponse dans 30% des cas bien que le mécanisme d'action soit mal connu. Le délai de réponse varie de 1 à 4 mois. Une fois la réponse

obtenue et stabilisée, une décroissance très lente est réalisée sur plusieurs mois. Ce traitement ne nécessite pas d'hospitalisation si l'état de santé du patient ne le nécessite pas par ailleurs.

- **Un autre immunosuppresseur** l'alemtuzumab **qui détruit les lymphocytes T et B** peut être utilisé en cas d'échec du sérum anti lymphocytaire avec un taux de réponse de 30% environ. Ce traitement comme le SAL nécessite une hospitalisation.

- **Le romiplostim**, un autre analogue du récepteur à la thrombopoïétine peut éventuellement être utilisé chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements antérieurs. Il est alors initié à 5µg/kg/semaine en sous-cutané et rapidement augmenté jusqu'à 20µg/kg/semaine. La réponse est évaluée après 3 mois à pleine dose.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou allogreffe

L'allogreffe associe un conditionnement qui a pour but de supprimer les cellules immunitaires ainsi que les cellules de la moelle osseuse du patient, et une réinjection de CSH provenant d'un donneur compatible qui va permettre le remplacement des cellules immunitaires et des cellules souches hématopoïétiques. Cela permet à la nouvelle moelle (« greffon ») de reconstituer des cellules indemnes de maladie.

Le conditionnement de greffe repose sur une association, variable selon les types de greffe, de chimiothérapie, d'immunothérapie, et parfois d'une radiothérapie à faible dose ; il permet d'éviter le rejet de la moelle greffée par le receveur.

Une allogreffe nécessite l'identification d'un donneur compatible : au sein de la fratrie en première intention ou par identification d'un donneur non apparenté dans les fichiers de donneurs volontaires. Une fois identifié, le donneur sera prélevé et les cellules réinjectées au patient, après qu'il ait reçu le conditionnement (préparation à la greffe) ; la réinjection se fait par voie intraveineuse, en général le jour même, comme une transfusion.

Un traitement immunosuppresseur est nécessaire pendant au moins 12 mois après la greffe. Une

allogreffe de moelle nécessite une hospitalisation en secteur protégé pendant 6 à 8 semaines et un suivi prolongé en hôpital de jour puis en consultation.

Des ré-hospitalisations, en cas de complications, sont possibles dans les mois qui suivent la greffe.

Pour les aplasies médullaires acquises, l'allogreffe avec un donneur compatible de la famille (géo-identique) est proposée en 1^{ère} intention chez les enfants et les patients adultes âgés de moins de 40 ans en raison d'un rapport bénéfice/risque favorable. Chez les patients plus âgés et en l'absence de donneur géo-identique, le rapport bénéfice/risque est en faveur d'un traitement immunosuppresseur (risque élevé de complications très sévères après la greffe). L'allogreffe avec un donneur compatible du fichier (non apparenté : donneur dit phéno-identique) est actuellement proposé en cas d'échec du traitement immunosuppresseur et du traitement par eltrombopag chez les enfants et les adultes de moins de 50 ans. Elle peut être proposée en 1^{ère} intention chez des très jeunes patients (moins de 18 ans) si un donneur du fichier est rapidement disponible avec certitude (moins de 2 mois).

L'allogreffe avec une source dite alternative de CSH (donneur partiellement compatible, donneur familial à moitié identique ou unité de sang placentaire non familial) est réservée aux formes réfractaires (c'est-à-dire qui ne répondent à aucun traitement) chez des sujets jeunes, sans autre donneur compatible ou à des situations d'infections sévères avec risque vital (cellulites, infections fongiques invasives).

Ces greffes seront proposées plus précocement (3 à 6 mois) chez les moins de 18 ans ne répondant pas au traitement immunosuppresseurs au vu des bons résultats et des risques de complications infectieuses et hémorragiques, de rechute et d'évolution vers d'autres pathologies après traitements immunosuppresseurs.

L'allogreffe est le traitement de l'aplasie médullaire qui donne les meilleurs résultats si un donneur du fichier est rapidement disponible avec certitude (moins de 2 mois). La décision de proposer une allogreffe de CSH dépend de facteurs liés au

receveur (âge, antécédents, état de santé), au donneur (compatibilité, disponibilité) et au type de greffon disponible (moelle, cellules souches périphériques, sang de cordon). L'autogreffe n'a pas d'indication dans l'aplasie médullaire.

Le traitement des aplasies médullaires constitutionnelles

Le traitement immunosuppresseur n'est pas efficace. En fonction du type de maladie génétique, on peut proposer une greffe de cellules souches hématopoïétiques si un donneur compatible est identifié ou des traitements alternatifs si le risque de complications après la greffe est important.

Le diagnostic génétique précis guidera le choix thérapeutique : en effet dans certains cas la greffe est le seul traitement possible dès lors que des transfusions sont nécessaires (amégacaryocytoses liées au gène *MECOM* ou *MPL* par exemple), alors que dans d'autres cas elle n'est pas indiquée (amégacaryocytose liée au gène *THPO* ou syndrome de Ghosal). Dans d'autres pathologies (téloméropathies, maladie de Fanconi, syndrome de l'anémie de Blackfan Diamond), d'autres traitements peuvent, au cas par cas, être indiqués en 1^{ère} intention.

A l'idéal, on utilisera un donneur HLA-identique de la fratrie chez qui on devra exclure qu'il soit porteur de la même maladie. Le type de conditionnement dépend de chaque pathologie génétique.

En l'absence de donneur dans la fratrie, on recherchera un donneur dans les fichiers ou à défaut dans les banques de sang de cordon. Des greffes haplo-identiques (à partir d'un des parents par exemple) sont également possibles ici bien que plus difficiles.

La thérapie génique (remplacement du gène malade par une copie normale dans les propres cellules souches du patient) reste à ce jour du domaine de la recherche clinique et n'est pas actuellement disponible pour traiter les patients atteints d'aplasie médullaire constitutionnelle.

Les traitements associés ou complémentaires

Les transfusions

- Les transfusions de plaquettes et de globules rouges sont nécessaires pour limiter respectivement le risque hémorragique et le manque d'oxygène des organes en cas d'anémie profonde.

Ces transfusions sont réalisées à une fréquence et avec des objectifs qui dépendent de chaque patient (tolérance de l'anémie, saignements et antécédents en particulier) mais doivent être parcimonieuses afin d'éviter une baisse du rendement transfusionnel (lié à l'apparition d'anticorps contre ces produits sanguins qui proviennent de donneurs non parfaitement compatibles) et, pour les transfusions de globules rouges, une accumulation de fer dans l'organisme.

Les seuils habituels de transfusion sont :

- pour les globules rouges : un taux d'hémoglobine de l'ordre de 8 g/dL, jusqu'à 7 g/dL chez les enfants.
- pour les plaquettes : un taux de plaquettes de 15 à 20 G/L, taux qui peut parfois être abaissé en particulier chez l'enfant si la tolérance clinique à la thrombopénie est bonne.

Les transfusions de globules blancs ne sont pas indiquées en dehors de situations exceptionnelles (infections bactériennes sévères mettant en jeu le pronostic vital) car peu efficaces et sources de difficultés pour la prise en charge ultérieure.

Vous devez avoir en votre possession, en permanence, **une copie de la carte de groupe sanguin** qui vous a été délivrée à l'Hôpital par l'Etablissement Français du Sang (EFS).

Les facteurs de croissance hématopoïétiques

Ces médicaments stimulent la production de polynucléaires et de globules rouges en mimant l'action de molécules naturellement produites par l'organisme et sont utilisés dans d'autres

pathologies (pour limiter les effets secondaires des chimiothérapies par exemple). Ils ont peu d'indication dans les aplasies médullaires. Le G-CSF (facteur de croissance granulocytaire) qui stimule la production de PNN par la moelle peut être prescrit en cas d'infection bactérienne sévère chez un patient dont la moelle est susceptible de répondre. L'érythropoïétine (EPO) n'a pas d'indication dans l'aplasie médullaire.

Les « saignées » et les traitements chélateurs du fer

La répétition des transfusions de globules rouges conduit systématiquement à une surcharge en fer qui est toxique pour différents organes en particulier le foie, le cœur et les glandes endocrines (hypophyse, thyroïde, pancréas, parathyroïdes). Le corps humain n'est pas capable d'éliminer seul le fer en excès.

Si le patient est en bonne réponse hématologique (hémoglobine > 12 g/dL), les « saignées » sont le traitement le plus efficace pour éliminer le fer en excès et ayant le moins d'effets secondaires. Celles-ci sont réalisées soit à l'hôpital, soit par une infirmière à domicile et ressemblent en pratique à un don de sang.

Si le taux d'hémoglobine ne le permet pas ou que le patient est toujours transfusé, plusieurs médicaments dits chélateurs (capteurs) du fer sont disponibles : le choix dépend des interactions potentielles avec les traitements en cours et de la tolérance du patient.

Le suivi d'un patient atteint d'aplasie médullaire acquise (non greffé)

L'aplasie médullaire nécessite un suivi hématologique spécialisé régulier à vie que le patient reçoive ou non un traitement.

En effet, à l'exception de la greffe, aucun traitement ne guérit réellement la moelle et des complications (rechute, évolution vers une autre maladie de type leucémie ou une Hémoglobinurie paroxystique

nocturne détaillée au chapitre suivant) peuvent être observées même des dizaines d'années après le diagnostic.

Ce suivi est nécessaire au cours du traitement pour vérifier son efficacité, sa tolérance et adapter le traitement à la réponse.

Par la suite, il reste nécessaire :

- 1) pour vérifier l'absence de rechute d'une part,
 - 2) pour dépister les 2 complications évolutives majeures de l'aplasie médullaire qui peuvent survenir à distance du diagnostic :
- l'HPN ou Hémoglobinurie paroxystique nocturne : un clone HPN est présent au diagnostic chez environ 20% des patients, mais peut aussi évoluer ou apparaître chez environ 20% des patients et nécessiter une prise en charge spécifique si elle devient symptomatique. Il doit donc être systématiquement recherché 1 fois par an par un test spécifique.
 - une hémopathie maligne : la moelle des patients atteints d'aplasie médullaire dysfonctionne et ce même en cas de réponse complète : ce fonctionnement anormal est associé à un risque d'évolution, chez un petit nombre de patients, vers une maladie différente appelée syndrome myélodysplasique. Ceci justifie une surveillance régulière de la moelle en cas d'échec du traitement, en cas de rechute, et ensuite tous les 12 à 18 mois chez l'ensemble des patients.

Si des anomalies apparaissent au bilan médullaire, une prise en charge spécifique est nécessaire et peut permettre d'éviter une évolution sévère.

Grossesse et aplasie

La grossesse est une période à risque pour les patientes atteintes d'aplasie médullaire. En effet, il est fréquent que l'aplasie s'aggrave pendant la grossesse ce qui nécessite un suivi hématologique régulier et des transfusions pour maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dL et de plaquettes supérieur à 20 G/L afin d'éviter des complications pour le bébé (retard de croissance lié à une mauvaise oxygénation ou des saignements au niveau du

placenta) et au moment de l'accouchement. Ces grossesses doivent être prises en charge dans des maternités de niveau 3. Après l'accouchement, une amélioration peut être observée mais elle est inconstante et l'aplasie peut nécessiter un traitement à ce moment-là. La ciclosporine n'est pas contre indiquée pendant la grossesse. L'eltrombopag peut être utilisé si la situation hématologique le nécessite au 3^{ème} trimestre de grossesse.

Pour les patientes atteintes d'aplasie constitutionnelle, les mêmes règles de suivi et de transfusion doivent être appliquées. En fonction de la pathologie, il peut exister un risque de transmission de la maladie à l'enfant qui peut faire l'objet d'un diagnostic anténatal ou anté-conceptionnel. Cela doit faire l'objet d'une consultation en génétique si possible avant le début de la grossesse.

Dans tous les cas, il est plus simple que le projet de grossesse soit abordé avec votre hématologue référent précocement pour que celle-ci se déroule le mieux possible.

Le traitement par SAL-ciclosporine n'a pas d'effet sur la fertilité. Les chimiothérapies utilisées dans le cadre des conditionnements d'allogreffe ne sont pas à l'origine d'une infertilité importante. Une cryoconservation de spermatozoïdes est recommandée chez tous les hommes et garçons avant allogreffe du fait de sa simplicité. Chez les femmes et jeunes filles, la procédure est beaucoup plus complexe et peut exposer à des risques infectieux ou hémorragiques du fait de l'aplasie, la cryoconservation de gamètes n'est pas recommandée systématiquement et doit être discutée au cas par cas. Une cryoconservation peut être proposée au cas par cas après la greffe en cas de signes d'insuffisance ovarienne précoce. Un suivi gynécologique (et endocrinologique en pédiatrie) est mis en place en post greffe.

Les patients ayant une aplasie médullaire d'origine constitutionnelle peuvent par ailleurs avoir besoin d'un suivi spécifique et pluridisciplinaire compte tenu des atteintes extra-hématologiques.

L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne ou HPN

Définition

L'HPN est caractérisée par l'apparition dans le sang de cellules (globules rouges, globules blancs et plaquettes) ayant perdu l'expression à leur surface d'un certain nombre de protéines. Ces cellules dérivent toutes d'une ou de plusieurs cellules souches de la moelle raison pour laquelle on parle d'un « clone » HPN. La perte de ces protéines est due à une mutation acquise d'un gène qui supprime la synthèse d'une molécule permettant l'ancrage à la membrane des cellules de certaines protéines. Quand cette mutation survient dans une CSH, il va se produire une multiplication de ces cellules (formation d'un clone) qui va être responsable de l'HPN. Il s'agit d'une mutation acquise : l'HPN n'est pas une maladie génétique (pas de transmission à la descendance). Ces cellules ne sont pas tumorales.

La perte de ces protéines de surface rend les cellules HPN et en particulier les globules rouges hypersensibles à des protéines du sang appelées protéines du complément.

Le système du complément a en particulier la capacité de détruire les bactéries ou les cellules ciblées en créant des trous dans leur membrane. Les globules rouges hypersensibles vont ainsi être détruits par le complément dans les vaisseaux sanguins : on parle d'hémolyse (« hémolyse » destruction) intravasculaire. L'hémolyse est responsable d'une anémie régénérative (la moelle fonctionne donc les réticulocytes sont élevés). La destruction des globules rouges libère dans le sang de l'hémoglobine libre qui perturbe le fonctionnement normal de l'organisme et qui passe dans les urines leur donnant parfois une couleur rouge porto.

Il s'associe à l'hémolyse avec une augmentation importante du risque de formation de caillots dans les vaisseaux : on parle de thrombose.

L'HPN est très rare chez l'enfant (moins de 5% des cas d'HPN surviennent à l'âge pédiatrique).

Lien entre HPN et aplasie médullaire

L'HPN survient presque toujours dans un contexte d'aplasie médullaire que l'aplasie soit au premier plan ou non. Beaucoup plus rarement, elle est associée à d'autres maladies malignes de la moelle : syndrome myélodysplasique ou syndrome myéloprolifératif.

Un clone HPN asymptomatique est présent chez 20% des patients au diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique. Le plus souvent, il s'agit d'un clone très minoritaire qui n'est pas associé à des symptômes spécifiques. Au cours du suivi d'une aplasie médullaire idiopathique (traitée ou non), 25 à 30% des patients développeront une HPN.

Réciproquement, environ 30% des patients chez qui le diagnostic d'HPN est porté développeront une aplasie médullaire au cours de leur suivi.

Ces deux pathologies sont ainsi intimement liées.

Les symptômes de l'HPN

Les symptômes de l'HPN sont variés et peu spécifiques ce qui explique le délai souvent important entre le début des symptômes et le diagnostic de cette maladie rare (600 cas en France environ).

Les symptômes de l'HPN surviennent chez les patients qui ont un clone de taille importante (> 30% et le plus souvent > 50%) responsable d'une hémolyse active.

L'anémie (baisse du taux d'hémoglobine) provoque une fatigabilité, un essoufflement à l'effort voire au repos lorsqu'elle est très prononcée, une accélération des battements du cœur, une pâleur, des malaises et parfois des maux de tête. Les symptômes sont plus prononcés chez les personnes fragiles ou ayant d'autres pathologies. Elle peut survenir brutalement en particulier en cas d'infection concomitante et donc être mal tolérée.

L'hémoglobinurie se traduit par une coloration rouge porto des urines qui est plus marquée le matin ; elle peut être absente ou intermittente.

L'ictère (coloration jaune de la peau) peut être dû

soit à une hémolyse importante, soit à une atteinte hépatique (thrombose de veines hépatiques en particulier)

Les douleurs abdominales peuvent être liées à des thromboses ou à une « dystonie » liée à l'excès d'hémoglobine libre. Les autres signes de dystonie sont les troubles de la déglutition lors des repas (douleurs oesophagiennes), les troubles de l'érection.

Une **gêne respiratoire** souvent d'origine multifactorielle (anémie notamment).

La **fatigue** est souvent au premier plan, elle aussi multifactorielle.

Les **maux de tête** peuvent être dus à l'anémie mais doivent faire rechercher des thromboses quand ils sont persistants ou très intenses.

Les **thromboses** peuvent toucher des artères et des veines de tous les organes mais plus particulièrement les vaisseaux digestifs et cérébraux. Les symptômes en rapport avec les thromboses sont, en fonction de l'organe concerné : un oedème douloureux (gonflement) d'un membre, des maux de tête, une gêne respiratoire brutale, des douleurs abdominales, des saignements digestifs, etc...

Le diagnostic de l'HPN

Le diagnostic de l'HPN peut être fait soit au cours du suivi systématique d'une aplasie médullaire soit devant des signes spécifiques.

La numération retrouve :

- Une anémie régénérative (réticulocytes élevés) sauf si une aplasie s'associe empêchant la moelle de régénérer.
- Les globules blancs et les plaquettes peuvent être normaux ou abaissés.

Le reste du bilan retrouve des signes d'hémolyse (LDH élevées, Bilirubine libre élevée).

Le diagnostic repose sur l'identification par une technique de cytométrie de flux des cellules déficientes pour l'expression de certaines protéines de surface. La proportion de cellules déficientes est

calculée sur deux types de globules blancs (PNN et monocytes) et permet de déterminer la taille du clone (exprimée en %). En fonction de la technique utilisée, on considère que le résultat est positif s'il est supérieur à 1 ou 5%.

Au diagnostic d'HPN, une évaluation de la moelle est réalisée pour rechercher une aplasie sous-jacente par un myélogramme couplé à un caryotype. Une biopsie de moelle peut être nécessaire.

Les traitements de l'HPN

Ils existent actuellement 2 groupes de traitements qui sont spécifiques de l'HPN : les inhibiteurs du C5 (eculizumab et ravulizumab) et les inhibiteurs proximaux (qui agissent sur des protéines en amont du C5 : 3 sont actuellement disponibles, l'inhibiteur du C3 (pegcetacoplan), l'inhibiteur du facteur D (danicopan) et l'inhibiteur du facteur B (iptacopan). Toutes ces molécules reposent sur le blocage de la voie du complément qui permet d'empêcher la destruction des globules rouges. Ces traitements permettent de réduire l'hémolyse et le risque de thrombose. La réduction des besoins en transfusions, de la fatigue et des complications sévères améliore la qualité de vie des patients. Ces traitements ont permis d'améliorer nettement l'espérance de vie des patients qui était de 50% après 15 ans de suivi avant la disponibilité de l'eculizumab, premier traitement disponible. Il n'a pas d'effet sur l'aplasie médullaire elle-même.

Un traitement est nécessaire si :

- l'hémolyse nécessite des transfusions en culots globulaires,
- une thrombose survient,
- le clone est de taille importante et associé à des signes d'hémolyse pour prévenir la survenue d'une thrombose.

Les inhibiteurs terminaux (anti-C5 : eculizumab et ravulizumab) sont le traitement de 1^{ère} ligne de l'HPN.

L'eculizumab est administré par perfusions

intraveineuses hebdomadaires pendant 5 semaines puis tous les 15 jours ; il doit être poursuivi toute la vie. Le ravulizumab est un équivalent à durée de vie longue de l'eculizumab qui permet une administration toutes les 8 semaines dès la seconde perfusion.

Les inhibiteurs proximaux (pegcetacoplan, danicopan et iptacopan) sont des traitements de 2^{ème} ligne destinés aux patients qui ont une anémie hémolytique symptomatique persistante sous antiC5. Le CRMR recommande de les proposer aux patients qui ont une hémoglobine inférieure à 10 g/dL avec des réticulocytes élevés (> 100 G/L) après 6 mois d'anti-C5.

Le pegcetacoplan, Aspavelli, qui inhibe le facteur C3 du complément est administré par voie sous cutanée à domicile 2 à 3 fois par semaine en monothérapie.

Le danicopan, Voydeya, qui inhibe le facteur D du complément est administré par voie orale 3 fois par jour en association avec un des antiC5.

L'iptacopan, Fabalta, qui inhibe le facteur B du complément est administré par voie orale 2 fois par jour en monothérapie.

Le choix de l'inhibiteur proximal est réalisé par le médecin en accord avec son patient en fonction des contraintes du patient et des spécificités de chaque molécule.

Le risque d'infection à méningocoques est augmenté avec ce type de traitement. Ces infections étant potentiellement mortelles ou responsables de complications graves, la vaccination contre les 5 types les plus fréquents de méningocoques (A, C, Y, W135 et B) est nécessaire, avant de débuter le traitement, puis tous les 5 ans. Les inhibiteurs proximaux augmentent également le risque d'infection à pneumocoque (pegcetacoplan et iptacopan) et à *Haemophilus influenzae* (pegcetacoplan) deux autres bactéries. Il est donc obligatoire de vacciner les patients contre ces germes avant le début de ces traitements. Ces vaccins sont de plus en plus proposés systématiquement à

tous les patients sous anti-compléments pour réduire le risque d'infections pulmonaires et d'hémolyse. Une antibiothérapie par pénicilline à faible dose quotidienne visant à prévenir ces infections (prophylaxie) est nécessaire tout le temps du traitement. En cas de fièvre, associée à des céphalées, des frissons ou des malaises, une consultation médicale en urgence avec mise en place systématique d'une antibiothérapie efficace sans délai contre le méningocoque est impérative. Une carte d'urgence destinée aux patients traités est remise au début du traitement afin que cette information soit disponible pour le médecin consulté.

Les anti-compléments ne doivent jamais être arrêtés ou décalés sans avis de l'hématologue de référence ou du CRM, en particulier en cas d'infection. Cela expose à une résurgence de l'hémolyse et à des accidents hémolytiques ou des thromboses graves.

Les autres traitements pouvant être nécessaires en cas d'HPN sont :

- Les transfusions de culots globulaires en cas d'anémie symptomatique,
- Un traitement chélateur (capteur) du fer en cas de surcharge liée aux transfusions (hémochromatose) afin d'éliminer le fer en excès,
- Les anticoagulants si une thrombose est survenue : ceux-ci sont poursuivis à vie pour les thromboses profondes,
- L'acide folique qui est nécessaire à la production des globules rouges : une carence survient fréquemment dans les anémies hémolytiques chroniques.

Si une aplasie médullaire sévère survient, le traitement est similaire à une aplasie médullaire idiopathique. En fonction du type de traitement de l'aplasie : immunosuppresseur ou allogreffe, le traitement anti-complément sera ou non poursuivi.

Le suivi d'un patient atteint d'HPN

Le suivi est similaire à celui d'un patient atteint d'aplasie médullaire y compris le suivi médullaire régulier.

Certaines complications seront plus fréquemment recherchées du fait du risque de thrombose associé à l'HPN.

Certaines situations sont plus à risque de complications :

- Les infections qui sont associées à un risque d'hémolyse aigue et donc de thromboses,
- Les interventions chirurgicales qui exposent elles aussi à un risque de thrombose accrue,
- La grossesse qui est une période à très haut risque pour la mère et l'enfant et qui nécessite une prise en charge en maternité de niveau 3 et une adaptation des traitements.

Certaines situations de la vie courante doivent être mentionnées :

- Les voyages en avion prolongés (> 2-3h) nécessitent une prophylaxie des thromboses par héparine en plus des chaussettes de contention,
- La contraception doit être adaptée au risque élevé de thromboses (œstrogènes contre-indiqués).

Particularités des aplasies médullaires constitutionnelles

De plus en plus de gènes sont identifiés comme jouant un rôle important pour l'hématopoïèse. En cas de mutation constitutionnelle (germinale) de ces gènes, le patient peut présenter une aplasie médullaire.

Ces maladies sont le plus souvent diagnostiquées chez les enfants, cependant elles peuvent presque toutes être diagnostiquées à l'âge adulte.

La transmission peut être autosomique récessive, autosomique dominante ou liée à l'X.

Il s'agit dans tous les cas de maladies rares justifiant

d'une prise en charge faite en collaboration avec un Centre de référence.

L'aplasie médullaire peut être isolée ou associée à des signes extra-hématologiques.

Un conseil génétique est utile en particulier en cas d'exploration de sujets en apparence non atteints ou de désir d'enfants.

Ne seront décrits ci-après que les formes les plus fréquentes.

La maladie de Fanconi

La maladie de Fanconi est une des formes les plus fréquentes d'aplasie médullaire génétique ; les manifestations de la maladie sont très variables d'une personne à l'autre de même que son évolution.

Les principaux signes cliniques évoquant l'anémie de Fanconi sont :

- une petite taille et un petit poids (présent à la naissance et presque constant),
- un visage caractéristique (aspect triangulaire du visage, et traits fins ; le périmètre crânien est diminué dans 30 à 40% des cas),
- des signes cutanés (taches pigmentées dites « café-au-lait », taches claires et aspect foncé de la peau, s'accroissant avec l'âge, siégeant préférentiellement au tronc et au cou),
- des anomalies des pouces (50% des cas),
- des malformations, en particuliers osseuses et rénales, présentes dans 70% des cas. Elles sont très variables.

Les anomalies hématologiques sont présentes chez pratiquement tous les patients et deviennent significatives à un âge médian de 7 ans. Les premiers signes sont des cytopénies (baisse du taux de cellules sanguines) : anémie, neutropénie ou thrombopénie.

Progressivement s'installe une aplasie médullaire sévère à l'origine d'infections répétées et de besoins en transfusions. Plus de 90% des patients

ont évolué vers une aplasie avant l'âge de 20 ans. Une leucémie aiguë, le plus souvent de type myéloblastique, peut venir compliquer cette évolution.

Dans de plus rares cas, les anomalies hématologiques peuvent se présenter plus tardivement (entre 30 et 40 ans) soit sous la forme d'une aplasie, soit sous la forme d'une pathologie médullaire tumorale.

Le traitement des formes très cytopéniques repose le plus souvent sur l'allogreffe de moelle osseuse avec des conditionnements adaptés à la maladie de Fanconi. Dans certains cas, un traitement par androgènes peut être proposé en 1^{ère} intention.

La maladie de Fanconi est associée à une augmentation importante du risque de cancers solides. Leurs localisations sont très variées mais il s'agit le plus souvent de cancers qui touchent les muqueuses (cavité buccale, organes génitaux). Le risque de survenue d'un cancer augmente après une greffe de moelle surtout en cas de réaction chronique du greffon contre l'hôte (GVH).

Cela nécessite un suivi régulier (dermatologique, ORL, gynécologique) dès la fin de l'adolescence pour dépister précocement ces tumeurs car seule la chirurgie permet de les guérir avec certitude (les rayons et les chimiothérapies sont très mal tolérés par les patients atteints de la maladie de Fanconi).

Plus rarement, le diagnostic de cancers peut précéder le diagnostic de la maladie de Fanconi, chez des patients adultes qui gardent une numération normale du fait de la coexistence de cellules mutées et non mutées au sein de l'organisme (on parle de mosaïcisme génétique).

La transmission est le plus souvent autosomique récessive : ceci signifie qu'il faut avoir hérité de deux copies mutées d'un gène pour être malade. Chaque parent est porteur d'une copie mutée (lui-même n'est pas malade) et l'a transmise à l'enfant atteint : le risque est d'un enfant atteint sur 4. Très rarement, la transmission peut être liée à l'X : seuls les garçons sont touchés.

Le diagnostic repose sur des tests spécifiques :

Test de cassures chromosomiques

C'est le test de référence pour le diagnostic de la maladie de Fanconi. Les cellules ayant un phénotype Fanconi présentent une augmentation du nombre de cassures traduisant une hypersensibilité aux agents cassants l'ADN. Ce nombre de cassures est normal chez les sujets hétérozygotes (porteur d'une seule copie anormale comme les parents d'un enfant atteint). Le test doit être réalisé dans un laboratoire de référence et est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin. Dans certaines formes, un test équivalent doit être réalisé sur les fibroblastes de la peau justifiant une petite biopsie cutanée. D'autres examens peuvent être réalisés en complément au laboratoire de référence sur le sang et la peau.

Le diagnostic génétique moléculaire de l'anémie de Fanconi n'est réalisé que si les résultats du test de cassures chromosomiques sont positifs et dans un contexte d'enquête familiale pour identifier les mutations génétiques spécifiques chez les différents membres de la famille notamment s'il existe un projet d'allogreffe intrafamiliale.

Le gène le plus souvent impliqué est le gène *FANCA* (environ 80% des patients) ; un peu plus d'une vingtaine de gènes responsables de la maladie de Fanconi sont identifiés à ce jour. La connaissance du gène muté ne modifie que rarement la prise en charge des patients. Elle est en revanche indispensable pour pouvoir faire un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire.

Les téloméropathies

Les **téloméropathies** sont définies comme une maladie de maintenance des télomères, des structures qui sont situées aux extrémités des chromosomes et qui ont un rôle de stabilisation de ces derniers. Des télomères trop courts favorisent une mort prématurée des cellules et la survenue d'anomalies génétiques propices aux cancers.

Plus d'un quinzaine de gènes ont été identifiés comme pouvant être mutés chez un patient atteint de téloméropathie.

Les manifestations cliniques sont très hétérogènes et de sévérité variable. Elles ne sont pas toujours très évocatrices et il peut y avoir un retard diagnostic important. Elles apparaissent au fil de la vie du patient et leur précocité est fonction de la sévérité de l'atteinte génétique, du nombre (1 ou 2) d'allèles mutés et de la génération atteinte : pour certains gènes en effet, la maladie est plus sévère à chaque génération (on parle d'anticipation génétique). Des facteurs environnementaux peuvent aussi favoriser certaines atteintes : cas de l'alcool ou du mode alimentaire pour les atteintes hépatiques, ou du tabac pour les atteintes pulmonaires.

La première anomalie hématologique observée et la plus fréquente est une baisse des plaquettes mais une aplasie peut être présente dès le diagnostic dans les formes sévères. Certains patients porteurs resteront asymptomatiques ou peu symptomatiques jusqu'à un âge avancé voir toute leur vie. Le risque évolutif est dominé par la survenue d'une myélodysplasie ou d'une leucémie aiguë myéloblastique qui sont parfois révélatrices de la maladie quand la pathologie n'avait pas été identifiée auparavant.

Les atteintes extra-hématologiques sont variables d'un individu à l'autre, au cours de la vie et inconstantes. Les principales manifestations observées sont les atteintes cutanées (taches claires ou foncées), les atteintes des cheveux (cheveux blancs très précocement) et des ongles (dystrophie), et des pathologies hépatiques et pulmonaires. Ces dernières sont parfois révélatrices de la maladie. Dans 10% des cas environ, une évolution cancéreuse des lésions muqueuses peut être observée (cancers épidermoïdes touchant en premier lieu la cavité orale, la tête, le cou, le tractus digestif, la sphère génitale et des carcinomes hépatocellulaires). Il existe des formes syndromiques du très jeune enfant responsables d'aplasie médullaire sévère précoce avec des atteintes extra-médullaires

(neurologiques, ophtalmologique etc..).

Etude de la longueur des télomères

On retrouve, chez les patients présentant une téloméropathie avec une atteinte hématologique, une longueur des télomères, analysée sur les lymphocytes du sang, qui est très raccourcie. Ce test est réalisé pour mieux caractériser les patients suspects de téloméropathie. Cependant des patients atteints d'autres aplasies constitutionnelles ou d'aplasies idiopathiques peuvent avoir des télomères courts ou très courts. Il doit donc être interprété en fonction du contexte clinique ; il est réalisé dans un seul laboratoire en France (Hôpital Robert-Debré).

Le diagnostic génétique précisera le gène en cause. Dans 30% des cas néanmoins, aucune mutation n'est identifiée (ce qui n'exclut pas le diagnostic).

Les androgènes (hormones mâles de synthèse) sont efficaces en cas d'insuffisance médullaire sur l'atteinte hématologique chez environ deux tiers des patients mais leur tolérance est variable. La greffe n'est proposée qu'en deuxième intention ou en cas de syndrome myélodysplasique ou de leucémie, et en l'absence de dysfonction sévère des autres organes, car des complications importantes liées à la fragilité hépatique et pulmonaire sont observées chez de nombreux patients dans les années qui suivent la greffe.

L'amégacaryocytose congénitale

L'**amégacaryocytose congénitale** est une maladie très rare qui se caractérise par une thrombopénie survenant dès la période néonatale qui est le plus souvent symptomatique : survenue d'hémorragies précoces. Le plus souvent, il n'y a pas de signes extra-hématologiques associés. L'évolution se fait dans presque tous les cas vers une aplasie médullaire avec pancytopenie survenant chez le petit enfant (avant 5 ans). Chez certains patients ayant une forme moins sévère, le diagnostic peut

être posé tardivement devant une pancytopenie. Le diagnostic d'amégacaryocytose congénitale repose sur l'analyse moléculaire du gène du récepteur de la thrombopoïétine (gène *MPL*). La transmission est autosomique récessive (il faut recevoir 1 gène muté de chacun de ses parents pour être malade).

Le syndrome *MECOM*, autosomique dominant et survenant souvent *de novo* (1^{er} cas dans la famille), se présente de façon assez similaire. Des malformations des bras sont fréquentes. Le seul traitement dans ces deux formes est la greffe de moelle.

Une autre forme d'amégacaryocytose rare se révélant le plus souvent chez des enfants plus âgés ou des adolescents est liée à des mutations du gène *THPO* qui code pour la thrombopoïétine, la molécule qui se fixe au récepteur MPL. Elle est aussi autosomique récessive. La thrombopoïétine n'étant que peu synthétisée par les cellules souches hématopoïétiques, la greffe ne corrige pas ce déficit. Les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (eltrombopag notamment) se sont révélés efficaces chez certains patients.

Le syndrome de l'anémie de Blackfan Diamond

Le **syndrome de l'anémie de Blackfan Diamond** (SABD) touche principalement la lignée des globules rouges responsable d'une anémie le plus souvent diagnostiquée avant l'âge de 2 ans. Une baisse légère des neutrophiles et les plaquettes est possible mais rarement à l'origine de symptômes. Chez le petit enfant, le traitement repose sur des transfusions mensuelles. A l'âge d'un an, on peut faire un test aux corticoïdes : 70% des patients sont répondeurs et la majorité d'entre eux pourra garder une réponse à de très faibles doses qui peuvent être données au long cours : ces patients sont alors indépendants des transfusions et ont une vie pratiquement normale. Les patients cortico-résistants ou qui nécessitent des doses

trop élevées de corticoïdes doivent être traités par transfusions sanguines tout au long de leur vie, en association avec des chélateurs de fer pour limiter les dommages aux différents organes (foie, cœur principalement).

Chez les patients dépendants des transfusions, une greffe de moelle peut être indiquée en cas de donneur non atteint de la fratrie ou d'identification d'un donneur 10/10 dans les fichiers. Le consensus actuel est de greffer les patients avant l'âge de 10 ans, mais la greffe peut être proposée chez des adolescents et jeune adultes au cas par cas si ils ont des besoins de transfusions importants et une surcharge en fer bien contrôlée.

L'amélioration de la prise en charge des patients dans l'enfance permet actuellement de voir apparaître ces complications tardives, à l'âge adulte :

- ces patients ont un risque augmenté de cancers hématologiques mais aussi de cancers solides (ostéosarcomes et colon en particulier). Les données épidémiologiques sur la fréquence et le type de ces cancers sont récentes et restent limitées.
- Un déficit de production d'anticorps peut aussi se mettre en place progressivement.

Le diagnostic de l'ABD repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

Dans un contexte clinique évocateur, les éléments biologiques en faveur du diagnostic sont surtout :

- la mise en évidence d'une érythroblastopénie (absence de précurseurs des globules rouges) au myélogramme
- un taux élevé d'hémoglobine foetale F au-delà de 6 mois de vie
- un taux élevé d'une enzyme du globule rouge : l'adénosine déaminase (ADA), qui doit être évaluée avant toute transfusion de globule rouge (ou après 3 mois sans transfusion).

Le diagnostic génétique permet de confirmer la présence d'une mutation. A ce jour, une mutation peut être identifiée chez 70 % des patients. Ces

mutations concernent des gènes qui codent pour des protéines ribosomiques (RP) de la petite (RPS) ou de la grande sous unité (RPL) du ribosome ; le gène le plus souvent concerné (un quart des patients) est RPS19. Le mode de transmission est autosomique dominant (le fait d'être porteur d'un seul allèle malade suffit à développer la maladie, elle se transmet donc d'une génération à la suivante dans 50% des cas) mais la pathologie à une pénétrance variable (tous les individus porteurs de l'allèle malade ne développent pas la maladie).

Autres aplasies médullaires constitutionnelles fréquentes

D'autres syndromes qui touchent principalement les enfants en très bas âge ont été identifiés au cours des dix dernières années, il s'agit :

- des syndromes SAMD9 et SAMD9L (autosomiques dominants) qui ont la particularité d'évoluer spontanément favorablement dans certains cas justifiant une surveillance initiale en l'absence de complications sévères ou d'évolution vers une maladie tumorale.
- du syndrome ERCC6L2 (autosomique récessif).

Ces syndromes sont tous associés à des atteintes extra-hématologiques.

Description des actes nécessaires au cours de la prise en charge de l'aplasie médullaire

Myélogramme

Le myélogramme est réalisé par aspiration de la moelle osseuse (1 à 3 millilitres) au niveau du sternum (adulte) ou des crêtes iliaques postérieures ou antérieures (adulte et enfants) avec une grosse aiguille appelée trocard.

Cet examen est réalisé rapidement sous anesthésie locale (à moins qu'une autre intervention ne nécessite une anesthésie générale chez l'enfant) associée à un morphinique per os. Le gaz Meopa (protoxyde d'azote) peut être utilisé comme anesthésique adjuvant. Il est désagréable et impressionnant pour le patient mais dure moins d'une minute et cette sensation disparaît presque immédiatement.

Il peut être réalisé au niveau du sternum (sauf chez l'enfant) ou des épines iliaques antérieures ou postérieures (bassin) même en cas de taux de plaquettes très bas, de prise d'aspirine ou d'anticoagulants.

Le prélèvement est étalé sur une lame pour analyse cytologique (c'est le frottis de moelle, qui permet d'analyser la répartition et l'aspect des cellules). Un examen cytogénétique (étude des chromosomes) est réalisé par ailleurs. Lorsque l'aspiration est pauvre (fréquemment dans l'aplasie médullaire), on ne peut conclure définitivement car on ne voit que ce que l'on a aspiré : il faut toujours compléter le bilan par une biopsie ostéo-médullaire.

Biopsie de moelle

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) est l'examen qui permet de faire le diagnostic d'aplasie médullaire. La biopsie de moelle osseuse est obligatoire car elle permet d'évaluer la richesse réelle de la moelle osseuse et d'éliminer d'autres pathologies que le myélogramme seul ne peut exclure.

Il s'agit d'un examen anatomopathologique : la biopsie doit être fixée dans un bloc de paraffine, l'os doit être décalcifié puis des lames doivent être préparées et colorées pour l'analyse au microscope. Ces différentes étapes demandent du temps et le résultat n'est connu qu'après une semaine en général.

A l'exception de situations diagnostiques difficiles, il n'est pas nécessaire de répéter cet examen lors du suivi.

La biopsie de moelle osseuse est réalisée sous anesthésie locale (injection sous cutanée puis intramusculaire) au niveau des crêtes iliaques postérieures ou antérieures chez l'adulte et sous anesthésie générale chez l'enfant. Le gaz Meopa peut être utilisé comme anesthésique adjuvant. Ce geste est le plus souvent réalisé au lit en hôpital de jour ou au cours d'une hospitalisation mais doit être réalisé dans des conditions d'asepsie stricte. Il dure une quinzaine de minute en général. Si cela vous angoisse, n'hésitez pas à demander des explications et éventuellement un traitement pour vous détendre. Dans certains services, des psychologues pratiquent l'hypnose pour encadrer ce type d'examens.

Cet examen nécessite un compte de plaquettes > 50 G/L et ne peut être réalisé sous anticoagulants.

Biopsie cutanée

Une biopsie cutanée est nécessaire chez l'enfant et l'adulte jeune lorsqu'une étiologie génétique est envisagée.

Certaines cellules de la peau, appelées fibroblastes, permettent de rechercher une mutation constitutionnelle ; du fait de l'atteinte médullaire ces analyses sont moins fiables sur le sang.

Cet examen est presque indolore, réalisé sous anesthésie locale, au niveau d'une zone peu exposée. Un seul prélèvement de petite taille est nécessaire qui ne nécessite pas de suture.

La biopsie de peau peut être réalisée quel que soit le taux de plaquettes et sous aspirine.

La pose d'un cathéter central

Dans certaines situations (traitements par sérum anti-lymphocytaire (SAL) et allogreffe), ce cathéter sera nécessaire pour le bon déroulement du traitement. Chez l'enfant la pose d'un cathéter central est le plus souvent systématique en début de prise en charge afin de limiter la douleur liée à des ponctions veineuses répétées.

Un cathéter veineux central est un tube fin flexible, biocompatible qui est placée dans une veine profonde de l'organisme : typiquement il s'agit d'une veine jugulaire (du cou) avec ensuite un cathéter qui est poussé dans la veine cave supérieure jusqu'à l'entrée du cœur (oreillette droite). Il est posé en fonction des services soit au lit du patient après installation d'un champ stérile soit au bloc opératoire par un anesthésiste (systématique chez l'enfant).

Ce dispositif peut rester en place plusieurs mois. Il permet, en plus de l'administration de médicaments, d'effectuer des prises de sang sans pique. Le cathéter est protégé par un pansement, que votre infirmière refera selon le protocole de l'hôpital. Au domicile, une infirmière libérale pourra venir effectuer ce soin 1 fois/semaine. Le cathéter ne doit pas être mouillé ou manipulé par un non professionnel du fait de risque d'infections entre autre.



Photographie d'un cathéter

En dehors de la phase aigüe, chez de rares patients qui gardent des besoins transfusionnels ou des traitements intraveineux une chambre implantable (boîtier sous la peau) peut être mise en place. A la différence du cathéter, une fois la cicatrisation obtenue, il est possible de prendre une douche normalement et ce dernier peut rester en place plusieurs années.

Les traitements

Vous trouverez ci-dessous les indications, les modalités de prise en charge et les effets indésirables les plus fréquents des principaux médicaments utilisés dans l'aplasie médullaire.

Acide folique

L'acide folique est nécessaire à la production de cellules médullaires en grande quantité. Une carence en acide folique provoque une anémie ou une pancytopenie. En cas d'anémie hémolytique chronique (dans l'HPN), un traitement par acide folique est prescrit au long cours pour éviter une carence liée à l'augmentation de besoins. Ce médicament n'est en revanche pas indiqué dans les autres aplasies médullaires.

Alemtuzumab

Immunosuppresseur qui détruit les lymphocytes T et B en se fixant à une molécule de surface de ces derniers : il peut être utilisé chez les patients en échec du sérum anti lymphocytaire dans certaines situations ou dans le cadre du conditionnement à la greffe.

Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

Ce sont des petites molécules qui miment l'action de la thrombopoïétine sur son récepteur. Elles sont utilisées en hématologie pour traiter les thrombopénies de cause immunologique. L'eltrombopag a une autorisation d'utilisation dans l'aplasie médullaire. D'autres agents sont actuellement évalués dans le traitement des aplasies médullaires.

Androgènes

Les androgènes sont des traitements hormonaux qui sont utilisés pour le traitement des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Leur prise peut entraîner une virilisation avec des modifications de la voix (voix plus rauque), une hyperpilosité, et plus rarement des douleurs musculaires. Chez l'homme elle peut favoriser une hypertrophie de la prostate. Ce traitement

nécessite de surveiller le bilan hépatique, le bilan lipidique et au long cours de faire des imageries (scanner ou IRM) régulière du foie.

Antibiotiques

Ces médicaments préviennent ou traitent les infections dues aux bactéries. La baisse des globules blancs expose aux infections bactériennes : une antibiothérapie est alors nécessaire par voie intraveineuse ou orale en fonction de la sévérité et/ou du germe identifié.

La pénicilline est utilisée à faible dose pour prévenir certaines infections au long cours : cela n'augmente pas le risque d'infection à long terme et ne vous rend pas résistant aux antibiotiques, plusieurs études ont montré l'absence d'effets secondaires notables.

Antifongiques

Les antifongiques sont utilisés pour prévenir ou traiter les infections dues à des champignons. Le risque d'infection à champignons est élevé quand les polynucléaires neutrophiles restent au-dessous de de 0.5 G/L pendant plusieurs semaines.

Chélateurs du fer

Ce sont des médicaments qui permettent d'éliminer le fer en excès dans le corps quand des saignées ne sont pas possibles (hémoglobine trop basse le plus souvent). Le corps humain n'est pas capable de se débarrasser du fer en excès. Trois molécules (déféroxamine, déférasirox, déféripnone) existent dont le mode d'administration et les effets secondaires sont différents.

Ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur qui bloque l'activation de certains lymphocytes. Elle permet donc de bloquer l'action des lymphocytes responsables de l'aplasie médullaire idiopathique. Son action est dépendante de la concentration sanguine : elle doit donc être prise régulièrement à heure fixe (2 prises par jour à 12h d'intervalle). Le dosage doit être fait à 12 heures de la prise précédente.

Il ne faut pas diminuer ou arrêter brutalement la ciclosporine au risque d'observer une rechute de l'aplasie médullaire. En cas d'effets secondaires, il faut en parler avec votre hématologue.

Ses principaux effets secondaires sont :

- une toxicité rénale lorsque l'on est surdosé ou déshydraté : il faut donc bien s'hydrater surtout en période de forte chaleur et contacter votre médecin en cas de vomissements importants ou de diarrhée abondante. Si votre analyse de sang montre une élévation importante de la créatinine, il faut contacter votre médecin et ne pas prendre la prise suivante sans avis médical.
- une hypertension artérielle qui peut nécessiter un traitement spécifique.
- une hyperpilosité à forte dose qui s'atténue progressivement avec la diminution des doses au cours du traitement. Il faut pour les femmes en particulier éviter absolument le rasage et l'épilation par crème ou manuelle du fait d'une aggravation du phénomène à la repousse et d'un risque de complications hémorragiques et infectieuses. Si les plaquettes sont > 70 G/L et les PNN > 1 G/L, on peut proposer une épilation laser.
- Une hypertrophie gingivale. L'hygiène bucco-dentaire doit être rigoureuse. Rarement un traitement antibiotique est nécessaire. Cet effet secondaire s'atténue rapidement dès qu'on commence à baisser la ciclosporine. Attention, il ne faut pas consommer de pamplemousse (frais ou en jus) au cours du traitement par la Ciclosporine. En effet, le pamplemousse en diminue l'efficacité.

Conditionnement

C'est la phase qui précède immédiatement une greffe de moelle osseuse : elle permet de détruire le système immunitaire du patient pour éviter un rejet immédiat du greffon allogénique. Dans les aplasies médullaires, elle inclut le plus souvent une association de chimiothérapie(s), de traitement ciblant les lymphocytes T (sérum anti lymphocytaire ou anticorps monoclonal) et éventuellement de la radiothérapie à faible dose.

Corticoïdes

Les corticoïdes ne sont pas un traitement spécifique de l'aplasie médullaire mais ils sont nécessaires au début de traitement lors de l'administration du SAL pour éviter des effets secondaires sévères. Ces médicaments ont un effet anti inflammatoire. La prise de corticoïdes peut entraîner une certaine euphorie, des troubles du sommeil et peut stimuler l'appétit. N'hésitez pas à signaler tout effet indésirable à votre médecin lors de vos consultations.

La prise de corticoïdes à fort dose nécessite un régime pauvre en sel et réduit en sucres rapides. Il sera peut être nécessaire d'effectuer une surveillance de votre taux de sucre avant chaque repas. La tension artérielle doit aussi être surveillée (risque d'hypertension).

Sérum anti lymphocytaire (SAL)

Le sérum anti lymphocytaire est constitué d'anticorps obtenus par injection de lymphocytes humains à un animal (cheval ou lapin). Les anticorps obtenus sont ainsi dirigés contre les lymphocytes T. Injecté chez le patient, le SAL induit donc une destruction des lymphocytes T. La perfusion se fait par voie intraveineuse très lente pour limiter les réactions (fièvre, frissons, éruption cutanée, gêne respiratoire, baisse ou augmentation de la tension artérielle). Des corticoïdes sont administrés aussi pour éviter les réactions. Tous ces effets sont réversibles à l'arrêt de la perfusion. Ces anticorps peuvent provoquer plus tardivement (3 semaines en moyenne) une « maladie sérique » raison pour laquelle les corticoïdes sont poursuivis jusqu'à 4 semaines environ après la perfusion. Le SAL, qui détruit les « mauvais » lymphocytes (responsables de la destruction de la moelle) comme les bons est responsable d'une lymphopénie qui augmente le risque d'infections opportunistes. Les autres cellules du sang (globules rouges, neutrophiles, plaquettes) ont souvent tendance à baisser aussi pendant les jours qui suivent la perfusion justifiant l'hospitalisation pendant plusieurs semaines pour ce traitement.

Vaccins

Les vaccins sont utilisés pour induire la production d'anticorps et prévenir une infection. Les patients traités par inhibiteur du complément sont à haut risque d'infections à méningocoques : deux vaccins (vaccin conjugué tétravalent contre les sérotypes ACWY135 du méningocoque et le vaccin contre le méningocoque B) sont donc utilisés pour limiter le risque d'infection à ces germes. Les vaccins doivent être réalisés avant le début du traitement puis tous les 3 ans.

Les traitements à éviter

De façon générale, un avis de votre hématologue est préconisé avant la prise de nouveaux médicaments.

Certains médicaments sont contre-indiqués sauf avis hématologique contraire :

- les anticoagulants si les plaquettes sont inférieures à 50 GL,
- l'aspirine qui augmente le risque de saignement si les plaquettes sont < 30G/L,
- les anti-inflammatoires qui en plus d'augmenter le risque hémorragique sont toxiques pour le rein et diminuent l'immunité

Enfin toutes les préparations à base de plantes qui peuvent interagir avec vos traitements (risque de surdosage ou sous dosage) et peuvent être contaminées par des agents infectieux.

La prise en charge psychologique et sociale

Les aplasies médullaires sont des pathologies chroniques : quel que soit le diagnostic et le traitement, elles nécessitent un suivi au long cours. Le diagnostic a donc toujours un retentissement important sur la vie des patients et leur entourage. Si une hospitalisation est nécessaire, la vie professionnelle ou scolaire du patient et aussi de sa famille va s'en trouver bouleversée. La prise

des traitements, les examens complémentaires et le suivi en hôpital de jour (HDJ) peuvent eux aussi interférer avec la vie quotidienne.

Le soutien psychologique

Des psychologues sont à la disposition des patients et de leur famille au sein des services d'hématologie s'ils le souhaitent. Un suivi en ville par la suite peut aussi être proposé.

Le soutien social

Les patients dont le traitement nécessite une hospitalisation prolongée et donc un arrêt de leur activité professionnelle peuvent bénéficier de diverses aides notamment si un complément d'indemnités est nécessaire ou pour faire face à leurs obligations familiales.

De même, les parents d'un enfant malade peuvent être aidés pour pouvoir l'accompagner au mieux. Cette aide peut prendre la forme d'un soutien financier quand un des parents s'arrête de travailler pour accompagner son enfant. Rencontrer précocement une assistante sociale vous aidera à faire le point sur votre situation et vos besoins.

Les patients nécessitant un traitement régulier en HDJ ou à domicile peuvent bénéficier d'un aménagement de leur temps de travail. Il en est de même pour les parents d'enfants justifiant ce type de suivi.

Les enfants peuvent bénéficier d'aide à leur scolarité (école à l'Hôpital en cas d'hospitalisation prolongée, cours par correspondance à domicile si le retour à l'école n'est pas possible) ou d'aménagement des examens. N'hésitez pas à demander les coordonnées de la personne responsable dans le service qui vous prend en charge.

Un complément d'information détaillé est disponible sur le site Orphanet « Vivre avec une maladie rare ». Prendre contact avec une association de patients vous permettra d'échanger avec d'autres personnes atteintes de la même maladie que vous et qui font face aux mêmes difficultés que vous et pourrons vous informer et vous accompagner. Vous retrouverez leurs coordonnées en fin de livret.

Les essais cliniques

Il pourra vous être proposé de participer au cours de votre traitement ou de votre suivi à un protocole de recherche clinique appelé également essai clinique. Ces essais visent à améliorer la prise en charge des patients. Les essais thérapeutiques sont ceux qui font le plus peur aux patients qui ont parfois l'impression d'être pris pour des « cobayes ». Les essais cliniques sont très réglementés (loi française et directive européenne), dans lesquels le patient (ou l'autorité parentale pour le mineur) doit donner son accord écrit de participation appelé « consentement » après avoir obtenu toutes les informations rédigées sur un document très détaillé et orales du médecin, accord qu'il peut retirer à tout moment sans que cela n'affecte sa prise en charge.

En réalité, participer à un protocole thérapeutique permet :

- d'avoir un suivi optimal puisque la surveillance clinique et biologique est le plus souvent renforcée par rapport aux standards de prise en charge,
- de vérifier l'efficacité réelle d'un traitement en s'affranchissant des biais d'évaluation liés au médecin et au patient,
- d'avoir la certitude que le nouveau traitement proposé présente toutes les garanties de sécurité nécessaires et qu'une surveillance de l'étude est réalisée (pour les essais thérapeutiques un comité indépendant s'assure régulièrement que des effets secondaires inattendus ne sont pas observés ou qu'il n'existe pas une différence d'efficacité inacceptable entre deux groupes de traitements par exemple).

Le développement de nouveaux traitements dans le cadre d'essais cliniques est donc en réalité une garantie de sécurité pour les patients. C'est aussi une nécessité pour améliorer la prise en charge des futurs patients, mais aussi de ceux qui ne répondent pas aux traitements actuellement disponibles. Enfin c'est important pour la prise en

charge optimale de tous : si vous bénéficiez des traitements considérés comme les plus efficaces actuellement, c'est grâce à des patients qui ont accepté d'entrer dans les essais qui ont permis de le démontrer. Vous pouvez ainsi à votre tour participer à la recherche médicale garante de la poursuite des progrès.

Dans cet objectif, le centre de référence a mis en place un observatoire national appelé "RIME" afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des aplasies médullaires quelle que soit leur cause. Pour ce faire, une non opposition du patient est requise pour enregistrer les données clinico-biologiques et un consentement est demandé si des échantillons biologiques sont conservés pour la recherche. Vous trouverez toutes les informations sur le site internet www.aplasiemedullaire.com.

Toutes les études qui sont menées à partir de l'observatoire RIME sont disponibles sur notre site internet à la rubrique : patients/observatoire RIME-études secondaires.

La Banque Nationale des Maladies Rares

Pour le centre de coordination hôpitaux de Saint-Louis et de Robert Debré à Paris et pour les centres de compétence qui y sont rattachés, sauf opposition exprimée de la part du patient, les données administratives (nom, prénom, identifiant national de santé -INS) et médicales seront transférées après suppression des données administratives dans une base nationale maladies rares (BNDMR) qui confère une confidentialité et une sécurité des données des patients. L'information sur cette base est disponible et téléchargeable sur notre site internet à l'espace patient et auprès du médecin qui suit le patient.

Glossaire

ADN : acide désoxyribonucléique : constituant essentiel des chromosomes. L'ADN porte notre information génétique sous forme de séquences de nucléotides (A, T, G, C). Des systèmes de réparation de l'ADN existent dans nos cellules pour maintenir à l'identique notre information génétique en corrigeant des mutations éventuelles avant chaque division cellulaire (une mutation transmise sera ensuite « fixée »). L'étude de la séquence ADN des gènes permet le diagnostic des maladies génétiques. Certaines aplasies constitutionnelles, comme l'anémie de Fanconi, sont liées des mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans un système de réparation de l'ADN.

Anémie : c'est la diminution du taux d'hémoglobine en dessous du taux normal en fonction de l'âge et du sexe. Elle provoque une fatigabilité, un essoufflement à l'effort voir au repos lorsqu'elle est très prononcée, une accélération des battements du cœur, une pâleur, des malaises et parfois des maux de tête.

Auto-immunité : c'est le fait de développer une réponse immune contre des antigènes de son propre organisme. Normalement le système immunitaire est éduqué pour ne reconnaître que ce qui est étranger (le non soi) et tolérer le soi. Quand une maladie est liée à la survenue d'une réponse immune anormale contre le soi on parle de maladie auto-immune (exemple : certains diabètes, les hypo ou hyper-thyroïdies, le purpura thrombopénique immunologique, certaines anémies hémolytiques etc).

Allo-immunisation : c'est le fait de développer une réponse immunitaire (anticorps par exemple) contre des antigènes d'un autre individu (le non soi lié à la diversité génétique). Après des

transfusions, ces allo-anticorps peuvent apparaître et être dirigés contre les globules rouges et les plaquettes. Ceux dirigés contre les globules rouges (RAI) et les plaquettes peuvent induire des réactions après transfusion et/ou une baisse des rendements transfusionnels.

Certains anticorps peuvent être dirigés contre les antigènes HLA et être responsables d'une baisse des rendements transfusionnels après les transfusions de plaquettes ou poser de problèmes en cas de greffe de moelle. Ces anticorps peuvent apparaître après les grossesses chez les femmes puisque les enfants ne sont qu'à moitié compatible avec leur mère.

Aplasia : développement insuffisant d'un organe.

Cellules souches « hématopoïétiques » : ce sont les cellules qui assurent le renouvellement de la moelle osseuse et la production des cellules du sang tout au long de la vie. Elles sont localisées dans la moelle osseuse. Les CSH ont la capacité de renouveler la moelle osseuse lorsqu'on les transfère d'un individu à un autre.

Cellules du sang : elles sont produites dans la moelle osseuse à partir des cellules souches qui ont la capacité de se diviser et de se renouveler. Après s'être divisées, certaines vont se différencier pour donner les différentes lignées du sang. On distingue les cellules lymphoïdes (lymphocytes) et les cellules myéloïdes (globules rouges, polynucléaires et macrophages, plaquettes) mais toutes sont originaires des mêmes cellules souches hématopoïétiques. Les polynucléaires, les macrophages et les lymphocytes forment le système immunitaire. Ils ont chacun un rôle différent mais coopèrent entre eux. Ils sont donc tous essentiels.

Clone : un clone est un ensemble de cellules dérivant de la même cellule. Lorsqu'une cellule acquière une mutation, toutes les cellules qui en dérivent porteront cette mutation. Si une autre mutation apparaît dans l'une de ces cellules, celles qui en dériveront formeront un sous clone. Par définition les cellules tumorales sont clonales, mais tous les clones ne sont pas des tumeurs. C'est le cas des cellules de l'HPN qui sont clonales mais non tumorales.

Géno-identique : c'est le fait d'être compatible avec son frère ou sa soeur en vue d'une greffe de moelle. Cela signifie qu'on partage les mêmes allèles pour le système HLA (gènes de compatibilité pour les greffes de moelle ou d'organe)

Génotype : il représente les informations données par toute ou partie de nos gènes.

Haplo-identique : c'est le fait d'avoir des gènes HLA identiques à moitié (50%) avec un membre de sa famille, l'autre moitié (50%) sont différents.

Hémochromatose : c'est le fait d'avoir un excès de fer dans les tissus.

Hémogramme (ou NFS : numération formule sanguine) : c'est l'examen biologique qui permet d'analyser le nombre et les caractéristiques des cellules du sang.

Hémolyse : c'est la destruction des globules rouges (« hémolyse » sang et lyse « destruction »).

Hétérozygote : c'est le fait d'avoir deux copies différentes d'un même gène (chaque copie est appelée allèle). Lorsqu'une maladie est dominante, la mutation est hétérozygote : il y a un allèle muté et un allèle normal.

HLA : ce sont l'ensemble des gènes de compatibilités d'organes. Chacun de nous a deux exemplaires des gènes du HLA : l'ensemble de ces gènes constitue un haplotype. Chacun hérite de 2 haplotypes : un provenant de la mère, un du père. Ils sont étudiés pour identifier un donneur compatible (intra-familial=génoidentique ou dans le fichier de donneurs volontaires = phéno-identique) ou à moitié compatible (haplo-identique). Cette analyse peut être réalisée à partir de la plupart des cellules de l'organisme mais est le plus souvent réalisée sur les lymphocytes du sang.

Homozygote : c'est le fait d'avoir deux copies identiques d'un gène (chaque copie est appelée allèle). Lorsqu'une maladie est récessive, il faut que les deux allèles soient mutés pour être atteint. Ces deux allèles anormaux peuvent porter une mutation identique en cas de consanguinité

Lymphopénie : baisse des lymphocytes sanguins (< 1,5 G/L). Les patients avec une lymphopénie profonde sont exposés à des infections dites opportunistes en particulier virales (zona, infection à cytomégalovirus ou parasitaire (pneumocystose) que l'on ne développe pas lorsque le système immunitaire fonctionne normalement. Le sérum anti-lymphocytaire est responsable d'une lymphopénie sévère mais transitoire.

Maladie auto-immune : le système immunitaire est normalement éduqué pour reconnaître ce qui est différent de nous (organisme étranger, cellule infectée par un virus ou cellule tumorale). Lorsque notre système immunitaire s'attaque à nos propres cellules, on parle de maladie auto-immune.

Moelle Epinière : elle fait partie du système nerveux central et contient en particulier les cellules nerveuses responsables de la motricité des membres.

Moelle Osseuse : c'est le tissu qui produit toutes les cellules du sang. Elle est située dans tous les os du corps. Les os « plats » sont les plus riches en moelle osseuse. Elle contient les cellules souches « hématopoïétiques » et les précurseurs des cellules matures qui sont issus des cellules souches.

Mosaïcisme génétique : Le mosaïcisme est le fait d'avoir deux types de cellules différents, mais dérivées d'une seule cellule-oeuf. Lorsqu'une mutation génétique s'est produite dans une des cellules de l'embryon à un stade très précoce du développement, l'individu a deux types de cellules, des cellules dans lesquelles la mutation est présente et des cellules dans lesquelles la mutation n'est pas présente. Dans ce cas, le mosaïcisme n'affecte qu'un seul gène. Un mosaïcisme peut aussi survenir après la naissance, au cours de certaines maladies génétiques : une mutation responsable de la maladie est corrigée et la cellule acquiert alors un avantage et va se multiplier ce qui, dans certains cas, peut améliorer la symptomatologie.

Neutropénie : c'est la baisse des polynucléaires neutrophiles en deca de la normale (1.7 G/L). Une neutropénie expose à un risque important d'infections quand les neutrophiles sont en deca de 0.5 G/L.

Pancytopénie : il s'agit de la diminution concomitante de l'hémoglobine, des neutrophiles et des plaquettes. Elle est le plus souvent liée à une diminution de production par la moelle.

Phénotype : il s'agit de nos caractéristiques réelles. Le génotype et le phénotype peuvent être corrélés ou non. Lorsqu'on est porteur d'un allèle muté mais que l'on n'exprime pas la pathologie on parle de phénotype silencieux. La corrélation entre le génotype et le phénotype est variable : par exemple 2 enfants d'une même famille porteurs des mêmes mutations peuvent avoir une expression clinique différente.

Sang de cordon : le sang de cordon, également appelé sang placentaire, est le sang qui est présent dans le placenta et dans le cordon ombilical. Il représente une source de cellules souches hématopoïétiques.

Tests génétiques : Ils sont réalisés sur le sang ou la peau (plus fiable dans les pathologies de la moelle car des anomalies additionnelles peuvent apparaître dans le sang et mimer ou masquer une pathologie génétique). Il s'agit de la recherche de mutation ou de délétion d'un gène connu pour être responsable par exemple d'une aplasie constitutionnelle. Seules les mutations présentes dans toutes les cellules de l'organisme sont d'origine génétique (mutations germinales). Toutes les variations génétiques ne sont pas responsables de maladie : il faut donc que l'anomalie observée soit déjà connue comme associée à une maladie génétique et/ou que les conséquences sur la fonction du gène soit certaines. Dans certains cas, seules des analyses approfondies impliquant d'autres membres de la famille permettent de trancher.

Transmission autosomique dominante : il suffit d'avoir un seul allèle anormal pour exprimer la maladie. On dit qu'elle est dominante, car elle se transmettra de génération en génération avec une probabilité de 50%.

Transmission autosomique récessive : les 2 allèles (ou copies) du gène, chacune transmise par un des parents, doivent être mutés pour que la maladie s'exprime : on parle de transmission récessive. Les parents, qui n'ont qu'un seul allèle muté, ne sont pas malades (on parle de « porteurs sains »). Ces pathologies sont plus fréquentes lorsqu'il existe une consanguinité entre les parents (parents originaires de la même famille) car ils ont plus de chance d'avoir hérité tous les 2 d'une mutation présente chez un ancêtre commun.

Transmission liée à l'X : lorsqu'un gène, situé sur le chromosome X est muté seuls les garçons seront atteints. En effet les hommes ont un seul exemplaire du chromosome X alors que les femmes en ont deux. Le sexe masculin est lié à la transmission du chromosome Y par le père et d'un chromosome X par la mère. Le plus souvent il s'agit de maladies récessives. Pour les garçons un seul allèle muté suffit pour exprimer la maladie. Les femmes porteuses sont dans la plus grande majorité des cas asymptomatiques car elles ont un chromosome normal en plus du chromosome X porteur de la mutation (dans les rares cas où les 2 chromosomes X sont porteurs d'une mutation les femmes peuvent être atteintes).

Thrombopénie : c'est la baisse du chiffre de plaquettes en deçà de la normale (< 150 G/L). Le risque d'hémorragie devient très important quand les plaquettes sont en deca de 20 G/L. Une intervention chirurgicale nécessite de plaquettes supérieures à 50 G/L (100 G/L pour la neurochirurgie ou la chirurgie ophtalmologique)

Thrombose : c'est la formation anormale d'un caillot dans un vaisseau, artère ou veine, qui empêche le sang de circuler normalement dans un organe. Une thrombose peut être responsable d'une pathologie sévère (embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

Télomères : ce sont les extrémités des chromosomes. Ils sont formés de séquences particulières de l'ADN et de protéines. Les télomères protègent le matériel génétique (ADN) et évitent ainsi la perte progressive de matériel génétique au cours de la vie. Si les télomères sont trop courts, la cellule va soit mourir soit devenir tumorale. Il existe une véritable machinerie (complexe de la télomérase) qui permet de maintenir la longueur des télomères à chaque division cellulaire pour protéger nos cellules. Si l'un des composants de cette machinerie est déficient, les télomères vont se raccourcir progressivement et des anomalies vont apparaître. Les téloméropathies sont liées à des anomalies des gènes codant pour les composants du complexe télomérase.

Liste des pathologies génétiques

Syndrome	Gènes impliqués avec le mode de transmission indiqué entre parenthèse AR : autosomique récessif AD : autosomique dominant Lié à l'X
Maladie de Fanconi	23 gènes <i>FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANGC (XRCC9), FANCI, FANCJ (BRIP1), FANCL (PHF9), FANCM, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCQ (XPF), FANCR (RAD51), FANCS (BRCA1), FANCT (UBE2T), FANCU (XRCC2), FANCV (REV7/MAD2L2), FANCW (RFWD3), FANCX (FAAP100)</i> AR sauf <i>FANB</i> -B lié à l'X et <i>FANCR (RAD51)</i> AD
Téloméropathies / dyskératose congénitale	<i>DKC1</i> (lié à l'X), <i>TERC</i> (AD & AR), <i>TERT</i> (AD & AR), <i>TINF2</i> (AD), <i>RTEL1</i> (AD & AR), <i>CTC1</i> (AR), <i>ACD</i> (AR & AD), <i>PARN</i> (AD & AR), <i>NOP10</i> (AR & AD), <i>WRAP53</i> (AR), <i>ZCCHC8</i> (AD), <i>NHP2</i> (AR & AD), <i>STN1</i> (AR), <i>RPA1/2</i> (AD), <i>POT1</i> (AR&AD), <i>DCLRE1B/Apollo</i> (AR), <i>POLA1</i> (lié à l'X), <i>POLA2</i> (), <i>TYMS</i> (AR), <i>NAF1</i> (AD), <i>USB1</i> Inconnu dans 30% des cas
Déficit en GATA2 ou syndrome MonoMAC	<i>GATA2</i> (AD)
Syndrome de Shwachman-Diamond	<i>SDBS</i> (AR) 90%, <i>SRP54</i> (AR), <i>EFL1</i> (AR) <10% inconnu
Thrombopénie centrale avec ou hypoplasie mégacaryocytaire	<i>Amégacaryocytose congénitale</i>
	<i>MPL</i> (AR)
	<i>THPO</i> (AR) MECOM associated syndrome ou RUSAT2 (radio ulnaire stenosis synostosis and with amegacaryocytic thrombocytopenia) MECOM (= MDS1 & Evi1 complexe locus), mutations ponctuelles ou 3q26 délétion (AD)
SAMD9/SAMD9L	Mutations gain de fonction <i>SAMD9</i> (AD) / <i>SAMD9L</i> (AD)
Syndrome de l'anémie de Blackfan-Diamond	<i>RP</i> (AD) : <i>RPS7, RPS10, RPS15, RPS17, RPS19, RPS20, RPS24, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPL4, RPL5, RPL8, RPL9, RPL11, RPL15, RPL17, RPL18, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35A</i> <i>TRS2</i> (lié à l'X) et <i>HEATR3</i> (AR) Autres gènes : DBA-over : <i>GATA1</i> (lié à l'X), <i>TP53</i> (AD) Phénocopies : <i>ADA2 (CECR1)</i> (AR), <i>EPO</i> (AR) (20 à 45% de formes familiales)
Syndrome SRP72	<i>SRP72</i> (AD)
Syndrome DDX41	<i>DDX41</i> (AD)
Syndrome ERCC6L2	<i>ERCC6L2</i> (AR)
Syndrome DNAJC21	<i>DNAJC21</i> (AR)
Syndrome DNALIG4	<i>LIG4</i> Mutations hypomorphes (AR)
Syndrome de Ghosal	<i>TBXAS1</i> (<i>Thromboxane synthase 1</i>) (AR)
ERG haploinsuffisance	<i>ERG</i> (<i>ETS-related gene</i>) (AD)
Syndrome NUF2	<i>NUF2</i>
Syndrome Oncostatin M	<i>hOSM</i> (AR)

Le centre de référence a pour mission d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'aplasie médullaire grâce à l'information des patients et des médecins, l'éducation, la mise en place de protocole de recherche, de diagnostic et de traitement.

Pour tout renseignement, vous pouvez contacter ou consulter

Le centre de référence des aplasies médullaires

Tél : 01 71 20 75 27 ou 75 22 - cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr
Site internet : www.aplasiemedullaire.com

Les associations de patients

Association HPN France - Aplasie médullaire - www.hpnfrance.com
Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF) - www.fanconi.com
Association Francophone de la maladie de Blackfan Diamond (AFBD) - www.afmbd.org
Association Telomero Asso (Téломéropathies) - www.telomero-asso.fr

Autres sites

Vivre avec une maladie rare « Aides et prestations » - www.orpha.net / les cahiers d'orphanet
Filière de santé Maladies rares immuno-Hématologiques MaRIH - www.marih.fr

Des livrets spécifiques sont disponibles :

- Prise en charge de l'HPN et une foire aux questions (FAQ)
- Informations à l'attention des patients atteints de la maladie de Fanconi et leurs familles
- Information patients et parents atteints de Téломéropathies

Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles



Service d'Hématologie Greffe

Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

Service d'Hématologie Pédiatrique

Hôpital Robert-Debré
48, boulevard Sérurier
75019 Paris

www.aplasiemedullaire.com

