Synthèse à l'intention des médecins traitants et pédiatres

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES ET CONSTITUTIONNELLES

Version Juillet 2026

Ce PNDS a été élaboré par le centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles (CeRAMIC), membre de la filière de santé Maladies rares Immuno-Hématologiques MaRIH

CeRAMIC
centre de référence aplasies médullaires

MaRIH
Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

filière de santé
maladies rares
Reconnue par le Ministère de la Santé

Généralités 3
Conduite à tenir en cas de suspicion d'aplasie médullaire et lors du suivi en ambulatoire.....4
Fiches Urgence 6
Cartes d'urgence.....6
Informations utiles 6

Généralités

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

La réduction du pool de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et le blocage de leur différenciation entraîne une défaillance globale de l'hématopoïèse responsable de cytopénies constatées à la NFS-pl.

Il existe différents mécanismes contribuant à la survenue d'une aplasie médullaire : la plupart des aplasies sont acquises (de mécanisme immunologique et sont dites idiopathiques -sans cause- , post hépatitiques ou syndrome aplasie/HPN), 15 à 20% sont constitutionnelles (génétiques à rechercher en particulier chez l'enfant), et certaines sont favorisées par l'exposition à des agents toxiques ou médicamenteux (< à 1%, hors aplasies post chimiothérapies).

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

Les symptômes et la sévérité de l'AM diffèrent d'un patient à l'autre. On suspecte le plus souvent une aplasie médullaire devant une pancytopénie (anémie, typiquement macrocytaire, non régénérative, neutropénie et thrombopénie). La lignée plaquettaire est presque constamment atteinte. Les polynucléaires neutrophiles sont parfois épargnés. L'installation de ces cytopénies peut se faire en quelques jours ou plus lentement en quelques mois ou années (notamment pour les aplasies constitutionnelles). De façon générale, une bicytopénie ou une pancytopénie même modérée nécessite toujours un avis hématologique spécialisé ; un VGM élevé doit être considéré comme une atteinte de la lignée érythrocytaire même sans anémie.

Sur le plan thérapeutique, seules les formes sévères et très sévères (selon le score de Camitta) nécessitent un traitement alors que les aplasies modérées relèvent d'une simple surveillance. Toutes nécessitent cependant des explorations hématologiques sans délai afin d'exclure les diagnostics différentiels (hémopathies malignes), poser le diagnostic étiologique et débuter la recherche de donneur. Cette démarche ayant un impact important sur l'ensemble de la prise en charge thérapeutique, les explorations doivent être réalisées précocement quelle que soit la sévérité de l'aplasie.

Le risque de décès existe, bien qu'en nette diminution, et prédomine pendant les premiers mois de la maladie ou en cas de maladie avancée réfractaire à tout traitement. Le décès survient généralement suite à une hémorragie sévère ou à une infection grave. Cette maladie expose aussi au risque d'évolution secondaire vers une myélodysplasie ou une leucémie aiguë (hémopathies myéloïdes essentiellement) ou vers une HPN avec un risque augmenté de thrombose (formes non constitutionnelles)

Le programme thérapeutique d'un patient atteint d'AM débute dès la première transfusion, en coordination avec le centre de transfusion sanguine et un hématologue ou un pédiatre hématologue. Il est donc fondamental de l'adresser rapidement vers un centre expert (centre de référence ou de compétence).

Dans les AM acquises sévères, la prise en charge thérapeutique est une urgence car le délai de traitement a un impact pronostique. L'allogreffe de moelle osseuse constitue le traitement de référence en cas de donneur HLA identique intrafamilial chez les patients de moins de 40 ans, et dans certaines situations avec un donneur HLA identique du fichier chez les moins de 18 ans.

Dans cette situation, la guérison est obtenue dans plus de 90 % des cas. En l'absence de donneur intrafamilial ou si le patient est âgé de plus de 40 ans, l'association sérum anti-lymphocytaire (SAL) de cheval, ciclosporine et eltrombopag représente le traitement de choix avec un taux de réponse de l'ordre de 80% et une survie à 5 ans de l'ordre de 95% (Peffault de Latour et al. 2022) ; avant 15 ans, à ce jour, il n'y a pas d'indication à l'utilisation de l'eltrombopag en première ligne. Le délai d'obtention de la réponse à ce traitement est d'environ 3 mois en médiane. En l'absence de réponse ou en cas de rechute, une allogreffe de CSH à partir d'un donneur HLA compatible ou partiellement compatible (mismatch) peut être envisagée, en fonction de l'âge du patient et de ses comorbidités, jusqu'à l'âge de 60 ans. La greffe de CSH est le seul traitement curatif de l'atteinte hématologique dans la plupart des formes constitutionnelles (génétiques). Ces dernières nécessitent par ailleurs pour un grand nombre d'entre elles une prise en charge spécifique spécialisée des atteintes extra-hématologiques et un dépistage génétique des apparentés.

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

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

► En cas de fièvre chez un patient neutropénique 0,5 G/l) :

D'une manière générale, toute fièvre survenant chez un patient neutropénique (< 0,5 G/L) nécessite un avis hospitalier.

► En cas de mauvaise tolérance de l'anémie :

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

► En cas de risque hémorragique :

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

Une transfusion plaquettaire doit être envisagée :

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

- **En cas d'urgence**, **joindre le service hospitalier de proximité du réseau national disponible sur le site internet** *Liste des centres*

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

En dehors de ces horaires :

- le médecin de garde d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis peut être contacté via le standard au 01 42 49 49 49

- le pédiatre de garde d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Robert-Debré peut être contacté au 01.40.03.53.88 24h/24 et 7 jours/7 ou par le standard au 01.40.03.20.00

Confirmer le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie :

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

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

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

Prise en charge thérapeutique initiale

La prise en charge thérapeutique initiale dépend de la sévérité de l'aplasie médullaire et de l'âge du patient. Elle impose une hospitalisation prolongée dans la majorité des cas. Seules les aplasies médullaires modérées ou les patients non éligibles à un traitement intensif pourront être suivis exclusivement en ambulatoire.

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Les dossiers sont idéalement discutés à l'occasion des RCP organisées par le CR aplasies médullaires. Elles se tiennent les premiers et troisièmes mercredis de chaque mois (dates disponibles sur le site *www.aplasiemedullaire.com*) entre 14h30 et 16h30 (dossiers pédiatriques en début de séance). Le dossier doit être présenté par un médecin en utilisant la fiche RCP de présentation du cas (disponible sur l'espace professionnel de ce même site) qui devra être adressée au plus tard 48h avant la RCP par email à : *rcp.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr* ou par fax au 01 42 49 96 36.

Observatoire national des insuffisances médullaires (RIME)

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

Pour ce faire, une biobanque a été mise en place avec conservation d'échantillons biologiques (sang et moelle) au centre de ressources biologiques BIRTH à l'hôpital Saint-Louis (Pr Emmanuelle Clappier) prélevés à chaque étape de la prise en charge de ces patients et de fibroblastes au diagnostic.

Fiches Urgence

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

- *Bonnes pratiques en cas d'urgence /Aplasie médullaire*

- *Bonnes pratiques en cas d'urgence / HPN*

- *Bonnes pratiques en cas d'urgence / Maladie de Fanconi*

- *Bonnes pratiques en cas d'urgence / Syndrome de l'Anémie de Blackfan-Diamond*

Cartes d'urgence

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

Informations utiles

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

- **Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles**

  - Email : *cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr*
  - Site internet : *www.aplasiemedullaire.com*

- Tél : 01 42 49 96 39 / 01 71 20 75 27
- Organigramme disponible sur le site internet

➢ **Orphanet :** *www.orpha.net*

- Codes Orphanet

• Aplasies médullaires acquises	• ORPHA 164823 • ORPHA 88 • ORPHA 182040
• Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	• ORPHA 447
• Aplasie médullaire constitutionnelle	• ORPHA 68383
• Maladie de Fanconi	• ORPHA 84
• Syndrome de l'Anémie de Blackfan-Diamond	• ORPHA 124
• Téloméropathies	• ORPHA 1775
• Syndrome *GATA2*	• ORPHA 228423 • ORPHA3226 • ORPHA 319465
• Syndrome de Shwachman Diamond	• ORPHA 811
• Amégacaryocytose congénitale	• ORPHA 3319
• *SAMD9/SAMD9L*	• ORPHA 2585 • ORPHA 619367 • ORPHA 494433
• *THPO*	• ORPHA 3319
• *MPL*	• ORPHA 3319
• *ERCC6L2*	• ORPHA 401764
• *MECOM*	• ORPHA 71289

- **Associations de patients**

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

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

Email : *contact@marih.fr*

Site internet : *www.marih.fr*

Facebook : @Filiere.MaRIH / *https://www.facebook.com/Filiere.MaRIH*

Instagram : Filiere_sante_marih / *https://www.instagram.com/filiere_sante_marih/*

Bluesky : @filieremarih.bsky.social / *@filieremarih.bsky.social on Bluesky*

Linkedin : filiere-de-sante-maladies-rares-marih/*https://www.linkedin.com/company/filiere-de-sante-maladies-rares-marih/*

Youtube : @filieremarih / *https://www.youtube.com/@filieremarih*

Spotify : Filière de santé MaRIH / *https://open.spotify.com/user/irzkj3c5kzyafqqaur8aieo0v*