

Aspects cliniques et évolutifs des aplasies médullaires

Rekab Nabila, Oukid Salima , Lamraoui Fatima, Benlabiod Khadoudj Mounira ,
Brahimi Hamida, Taoussi Souad, Mezroud Mohamed, Guezlane Cherifa,
Abad Mohand Tayeb , Bradai Mohamed.

Service Hématologie ,EHS ELCC, Faculté de Médecine, Université de Blida I.

INTRODUCTION

Les aplasies médullaires (AM) sont des maladies rares caractérisées par une atteinte constitutionnelle ou secondaire du compartiment des cellules souches.

Dans la plupart des cas , elles sont acquises idiopathiques sans aucun facteur étiologique.

Le traitement de l'aplasie médullaire sévère chez les pts de moins de 40 ans est basé soit sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou le traitement immunosuppresseur (IS).

Le choix dépend de l'âge du patient ,des comorbidités et de la disponibilité d'un donneur.

Dans ce travail nous rapportons les caractéristiques des AM dans notre service sur une période de 10 ans (2007-2016).

- Cliniques
- Biologiques
- Evolutives

Matériels et méthodes

De Janvier 2007 à Décembre 2016 : 109 patients

Matériels et méthodes

Le diagnostic est basé sur :

- ✓ La clinique
- ✓ L'Hémogramme
- ✓ Le frottis sanguin
- ✓ Le medullogramme
- ✓ La ponction biopsie osseuse

Matériels et méthodes

Le bilan étiologique a comporté :

- ✓ La recherche d'une exposition aux toxiques médicamenteux ou autres.
- ✓ La recherche d'un clone HPN par CMF.
- ✓ Les sérologies : VIH , VHC , VHB .
- ✓ Le bilan immunologique à la recherche des anticorps anti-nucléaires et anti DNA.

L' AM acquise idiopathique est un diagnostic d'exclusion

La sévérité de l'AM est déterminée par le score pronostique de Camitta.

Matériels et méthodes

➤ **Traitement des AMS :**

▪ **Symptomatique :**

- ❖ Transfusion de concentrés globulaires et plaquettaires.
- ❖ Prévention du risque infectieux.

▪ **Spécifique :**

- ❖ Le typage HLA est demandé systématiquement chez les pts AMS dont l'âge ≤ 40 ans.
- ❖ **Une allogreffe de moelle osseuse :** si AMS chez les patients ≤ 40 ans ayant un donneur HLA identique.
- ❖ **Un traitement immunosuppresseur (IS) :** Ciclosporine (CsA) pour les patients AMS non éligibles à la greffe (> 40 ans ou sans donneurs HLA identique).

Matériels et méthodes

- ❖ Ciclosporine(CsA): 6 à 10 mg/kg, adaptation des doses selon la ciclosporinémie (200 et 400), à défaut selon les signes de toxicité.
- ❖ La durée du traitement : selon la réponse et la ciclosporino-dépendance:
 - Au minimum 6 mois à la dose totale
 - Dès l'obtention d'une rémission complète (RC) dégression très progressive
 - Si échec au 12^{ème} mois, proposer une autre alternative thérapeutique.

Matériels et méthodes

➤ **Traitement des AMS:**

❖ **Evaluation de la réponse CsA:** 3 ,6,12 mois et en fin de traitement.

➤ **Traitement des AMM:**

❖ **Abstention thérapeutique:** les pts qui ne répondent pas aux critères AMS , non transfusion-dépendants.

❖ **Androgénothérapie:** (Danazol, Nilevar) certains cas d'AMM.

Matériels et méthodes

- **Le suivi des pts non greffés :**
- Hémogramme.
- CMF HPN annuelle à la recherche d'un clone HPN.
- Medullogramme plus au moins caryotype annuel à la recherche d'une évolution clonale vers myélodysplasie (MDS) ou leucémie aigue.

Résultats

➤ Caractéristiques des 109 pts

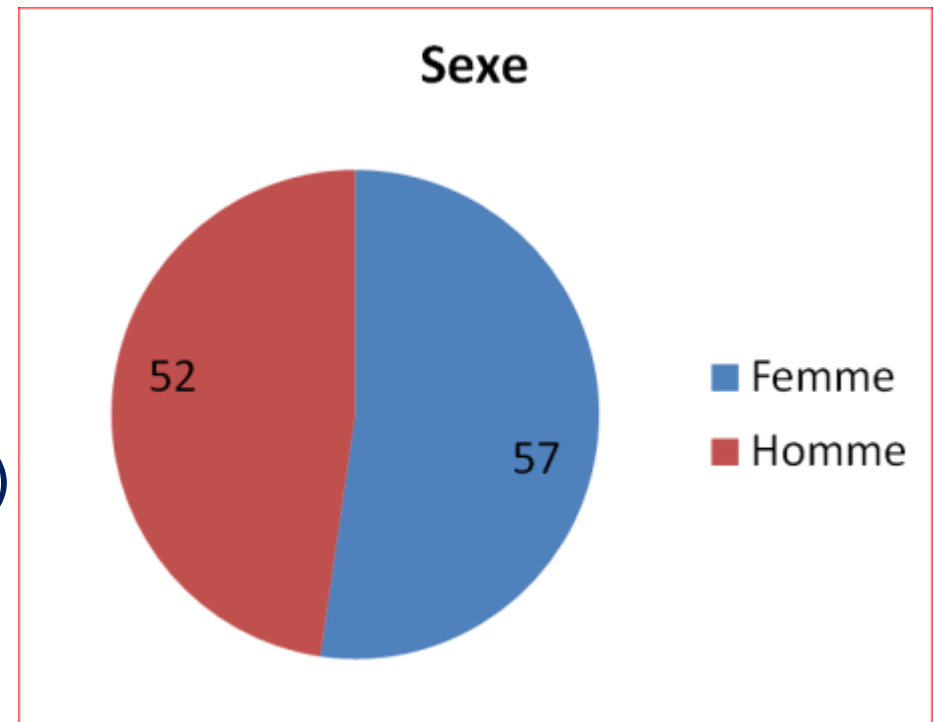
❖ Sexe :

57 Femmes (52,30%)

52 Hommes (47,70%)

❖ Sex ratio = 0,8

❖ Age moyen = 33 ans (15 – 80)



Présentation clinique

- Syndrome anémique sévère : 92 pts (84,4%)
- Syndrome infectieux : 14 pts (12,8%)
 - Angine : 3 pts.
 - Infections pulmonaires : 5 pts.
 - Autres : 6 pts.
- Syndrome hémorragique sévère: 9 pts(8,2%)
 - Hémorragie cérébrale : 1 pt.
 - Mélaena : 2 pts.
 - Hématurie : 1 pt.
 - Menometrorragies : 5 pts.

Caractéristiques biologiques

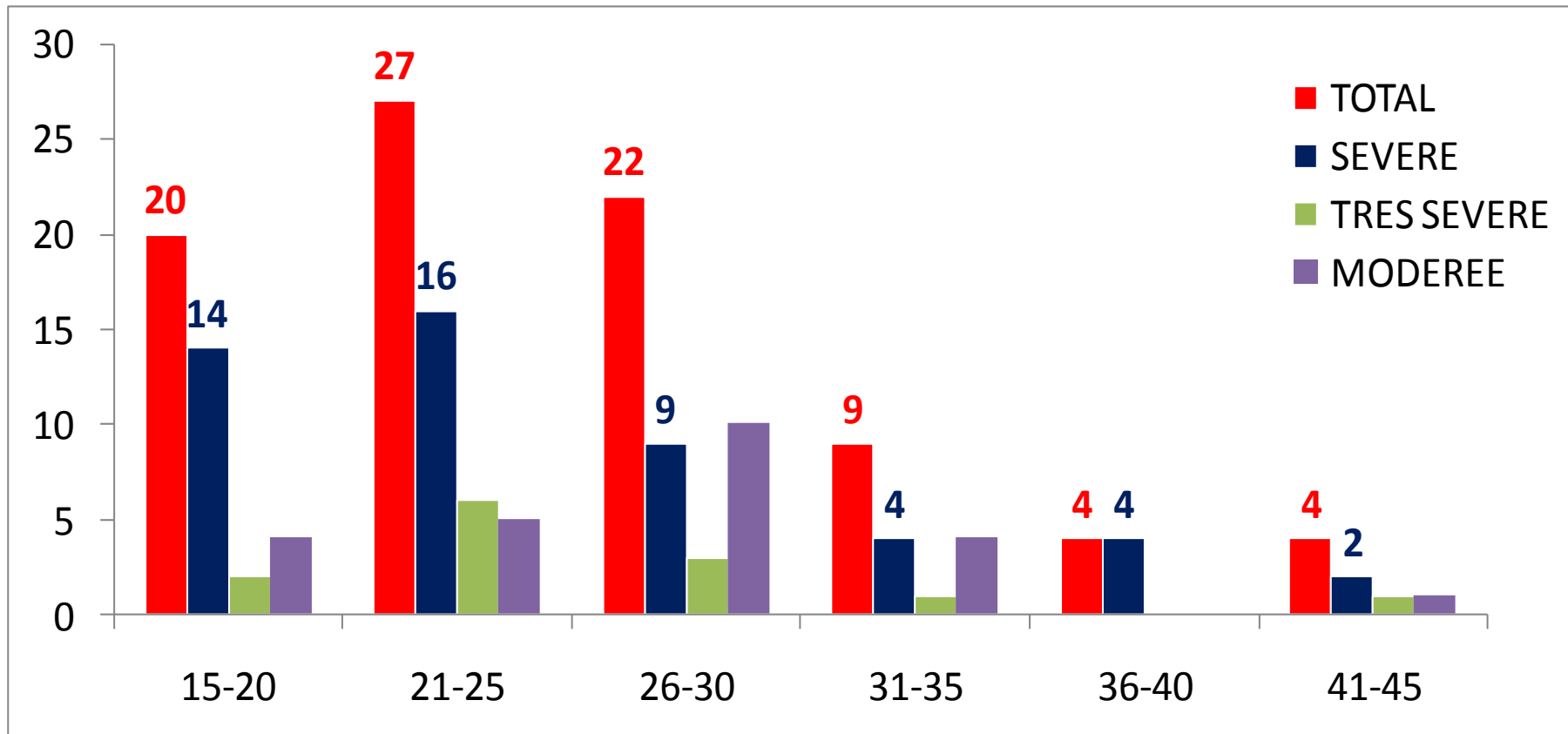
□ Hémogramme

Anémie sévère < 8 g/dl Taux moyen d'hémoglobine	92 pts (84,4%) 6,3 g/dl (2,3-11)
Neutropenie sévère : PN < 200 /mm³ Taux moyen de neutrophiles	15 pts (13,7%) 729/mm³ (30-3440)
Thrombopénie sévère: plaq < 20000/mm³ Taux moyen de plaquettes	90 pts (82,5%) 12504/mm³(0-126000)
Taux moyen de réticulocytes	31585/mm³

Résultats

Classification pronostique : selon le score de Camitta

- Aplasie médullaire sévère (AMS) : 54 pts (49,5%)
- Aplasie médullaire très sévère : 16 pts (14,6%)
- Aplasie médullaire modérée (AMM) : 39 pts (35,9%)



Répartition des 109 cas d'AM selon l'âge et la sévérité

Résultats

➤ Enquête étiologique:

Aplasie :

- Gestationnelle : 3 cas.
- Post hépatite : 0.
- Expositions toxiques : 0.
- Autres : 6 cas .

- **Immunophenotypage** : réalisé chez 40 pts (36,6%)
clone HPN positif dans 5 cas.

Traitement

☐ **Grefe de moelle** : patients candidats à une Allogreffe: **67pts**

	Typage HLA	Donneurs	Absence de donneurs	Refus de procédure	Allogreffe
Nb de pts	56 (83,5 %)	40 (71,4%)	15 (26,7%)	1 (1,7%)	34 (50,7%)

- ✓ 6 patients décédés avant la greffe.
- ✓ Devenir des patients greffés:
 - ❖ 28 pts vivants (82,3%).
 - ❖ 6 pts décédés en post greffe (17,7%).

Traitement

❑ Traitement immunosuppresseur :

- Ciclosporine (CsA) : 47 Pts

❑ Autres : Danazol : 6 pts

Nilevar : 1 pt

- Abstention thérapeutique : 5 pts

Traitement

❑ Evaluation:

- ❖ Danazol : 4 RP, 1 echec, 1 non évaluable (NE) : toxicité et PDV.
- ❖ Nilevar : NE (toxicité hépatique).
- ❖ **CsA : Une médiane de suivie de : 30 mois (1-116 mois).**
 - Evaluation au 31 mai 2017
 - Pts non évaluables : 10 (9 décès précoces et un pt n'est pas arrivé au terme de l'évaluation).
 - Taux de réponse à 6 mois : tableau

	Taux de réponses			
Type AM / nb de pts	RP	RC	RG	Echec
A M sévère et très sévère : 15	5 (33%)	0 0%	5 (33%)	10 (67%)
AM modérée : 22	12 (54,5%)	4 (18%)	16 (72, 5%)	6 (27,5%)

Traitement

□ Un patient a bénéficié d'une allogreffe après échec à la CsA.

➤ Complications du traitement par CsA :

- ❖ Troubles neurologiques : 2 cas
- ❖ Hypertrichose : 2 cas
- ❖ Insuffisance rénale : 3 cas
- ❖ Hypertrophie gingivale : 8 cas

❑ Evolution des patients non greffés :

❖ Traités par CsA :

- Rechutes : 9 pts (19,5%)
Délai moyen : 3 mois (1-8).
- Une myélodysplasie chez 1 patient.

❑ Devenir des patients non greffés :

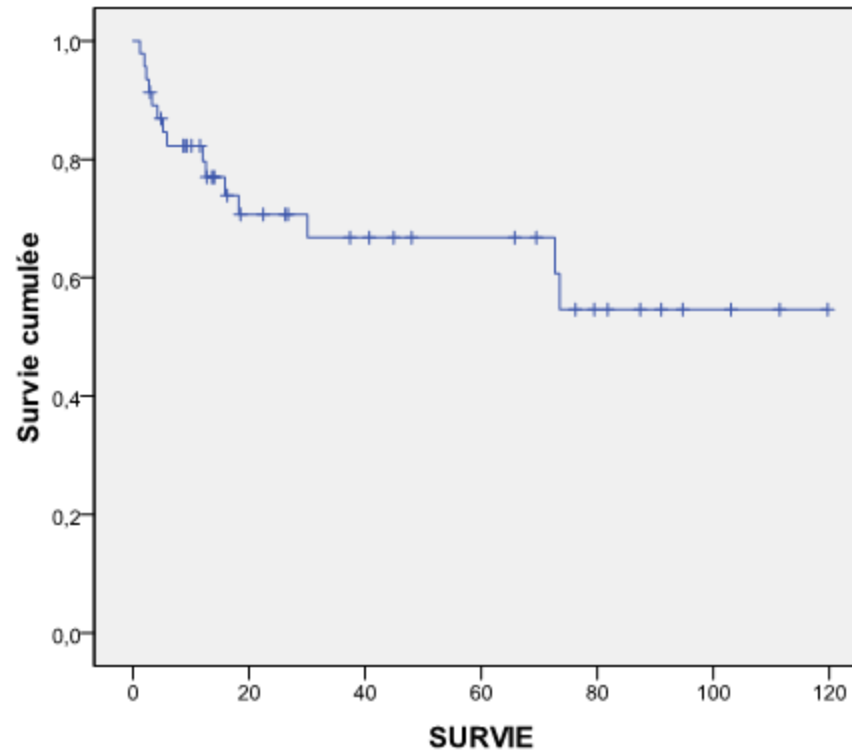
39 pts vivants (52%)

32 pts décédés (42,6%) : (décès précoces : 24 , échecs: 6, autres: 2)

4 pts PDV.

Apparition du clone HPN chez 11 pts au cours de l'évolution.

La survie globale des pts traités pas CsA



SG à 12 mois : 79,6%

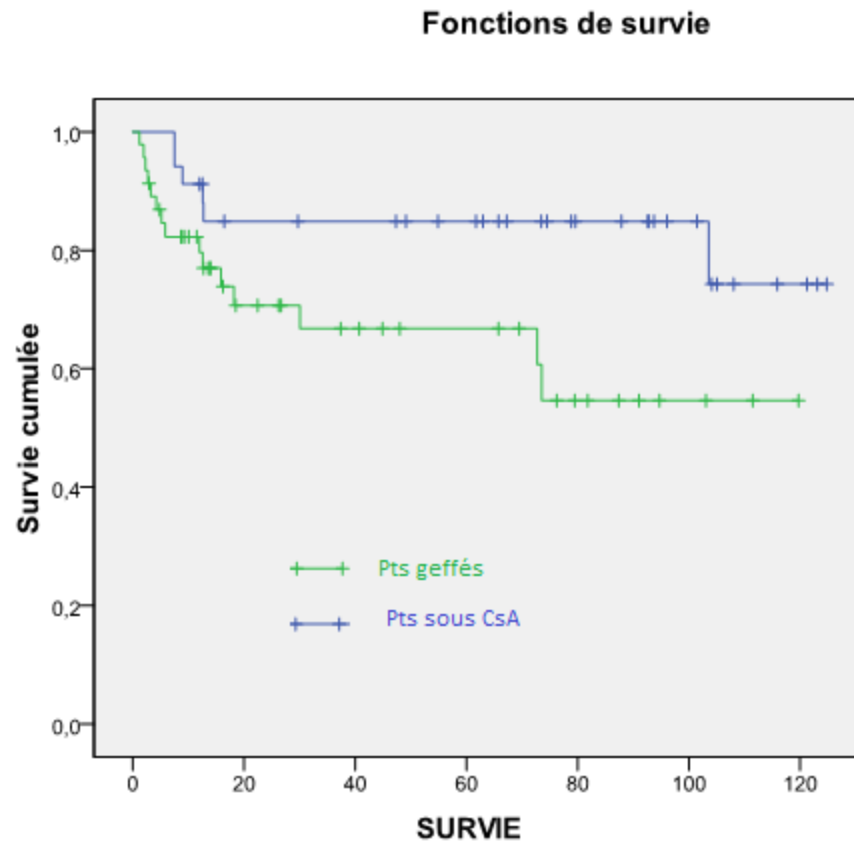
SG à 5 ans: 66,8%

SG à 6 ans = plateau (54,6%)

Comparaison entre SG pts greffés Vs pts traités pas CsA

SG des pts greffés est de 74,3%

SG des pts traités par CsA : 54,6%



COMMENTAIRES

- Dans notre série 64% des pts sont des AMS, ce qui explique le taux élevé de décès précoces .
- Un taux très faible HPN (15%) du fait que la recherche initiale n'a été réalisée que chez 36%.

COMMENTAIRES

- La réponse globale à 6 mois sous CsA est bonne pour les AMM par rapport aux AMS :72,5% vs 33%, identique à celle obtenue par une équipe du Yémen, mais inférieure à celle obtenue par une équipe française.: 85% vs 57%, du fait que dans notre travail et celui des Yéménites, la CsA a été utilisée en monothérapie.
- Une SG à 12 mois est de 79,6% , inférieure par rapport à celle obtenue dans une étude française avec l'association du SAL : 90% .

References :Regis Peffault De Latour :Efficacy and Safety of Immunosuppressive Therapy with Horse Antithymocyte Globulin (ATGAM) Plus Ciclosporine in 341 Patients with Acquired Aplastic Anemia: Report of the French Patient-Named Program on Behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. Blood 2016 128:5069

COMMENTAIRES

- Chez les patients traités par IS, 3 complications majeures sont décrites dans la littérature: non réponse , la rechute (30%) et l'évolution clonale (MDS dans 18%).

Dans notre série le taux de rechute est nettement inférieur (19%) , ainsi que le taux d'évolution vers une MDS (2,1%).

référence: Andrea Bacigalupo.Blood 2016

COMMENTAIRES

- La cytogénétique n'a été réalisée chez aucun patient au diagnostic .
- Dans une étude faite sur la longueur des télomères étudiés sur sang périphérique , il a été démontré que la réduction de la longueur des télomères est un signe prédictif d'évolution clonale essentiellement de l'apparition d'une monosomie 7 et de risque élevé de rechute.

Reference: Phillip Scheinberg et al . JAMA 2010

COMMENTAIRES

- 50,7 % de nos patients sont greffés dont 82,3% sont vivants.
- La survie globale de nos pts greffés est de 74 ,3 % identique à celle obtenue par une autre étude (64+/- 8,5%), meilleure que celle obtenue par CsA : 54,6%(p=0,047)

Référence:

Onyee Chan.Outcome of immune suppressive therapy(IST)and hematopoietic stem cell transplantation in patients with aplastic anemia:retrospective single center experience.

Blood 2016:128:5081

CONCLUSION

La GMO reste le traitement de choix dans l'AM acquise chez les pts de moins de 40 ans.,

Intérêt d'améliorer la réanimation pour réduire le taux de décès précoces, de l'introduction du SAL avec CsA pour augmenter le taux de réponse et l'amélioration de la SG, et de proposer d'autres alternatives thérapeutiques pour les pts réfractaires.

CONCLUSION

- Intérêt de l'introduction systématique de la cytogénétique dans le diagnostic des aplasies médullaires , afin de mettre en évidence les anomalies cytogénétiques typiques qui sont associées à un risque élevé de rechute et d'évolution clonale (Myelodysplasie ou Leucémie aigue).