

**Avertissement** : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 17 janvier 2016

Hôpital cantonal de Genève

## Anémies aplastiques : mise au point sur la prise en charge

Dr Masouridi-Levrat

Pour avoir une anémie aplastique, il faut une pancytopenie avec une moelle hypocellulaire, sans dysplasie ni infiltration tumorale et au moins 2 critères sur 3 parmi...

- Hb < 10 g/l
- Neutrophiles < 1.5G/l
- Plaquettes < 50 G/l

Il faut distinguer les anémies aplastiques (AA) acquises des AA héréditaires (cf tableau Up to date ci-dessous) et malheureusement il n'y a pas de marqueurs spécifiques...

Major causes of bone marrow failure

Inherited bone marrow failure syndromes
Fanconi anemia
Dyskeratosis congenita
Shwachman-Diamond syndrome
Amegakaryocytic thrombocytopenia
Reticular dysgenesis
Other
Acquired causes of bone marrow failure
Acquired aplastic anemia caused by drugs, chemicals, or radiation
Acquired aplastic anemia associated with viral infection or immune disorder
Myelodysplastic syndromes
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Large granular lymphocytic leukemia

Refer to UpToDate topics on bone marrow failure syndromes and pancytopenia for details.

En ce qui concerne les AA acquises on retiendra les AA secondaires...comme après chimiothérapies, après médicaments (anticonvulsivants, antibiotiques, AINS, antithyroïdiens) après produits chimiques (solvants), après virus (EBV, hépatite séronégative, HIV, herpès), après maladies autoimmunes (lupus, GVH), grossesse, et anorexie nerveuse....et les AA primaires comme les syndromes myélodysplasiques, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), etc...

Il est important d'identifier les AA héréditaires comme l'anémie de Fanconi et la dyskératose congénitale qui, la plupart du temps, sont diagnostiquées avant l'adolescence car ça va influencer, en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le conditionnement avant la greffe, et le choix du donneur dans la famille...

Le bilan initial comprend une formule sanguine avec frottis de sang périphérique, une cytométrie de flux, pour identifier l'existence d'un clone...les dosages des vit. B12, ac. folique et un bilan martial....les sérologies HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, HIV, et le parvovirus B19, les anticorps antinucléaires et anti sDNA....(pas eu le temps de noter la suite...).

L'AA est rare avec moins de 10 cas par million d'habitants...une courbe bimodale avec un 1er pic entre 10 et 25 ans, et un 2è après 60 ans.

Si j'ai bien compris, une HPN a été retrouvée dans 40% d'AA (pas sûr...à vérifier...) et 15% montrent une progression clonale vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Probablement que dans la plupart des cas les cellules souches hématopoïétiques sont détruites par un mécanisme immun...47% des patients présentent une hématopoïèse clonale avec des mutations somatiques des gènes associés aux néoplasies myéloïdes.

Quand traiter ?

Lorsque la moelle est hypocellulaire à <30%, et que 2 critères sur 3 sont atteints...

- Neutrophiles < 0,5 G/l
- Plaquettes < 20 G/l
- Réticulocytes < 40 G/l

Quel traitement... ??

Evidemment dans les AA secondaires, on commence par enlever le facteur déclenchant...

Mais pour les AA primaires...

Chez les jeunes (40-60 ans) c'est une greffe avec donneur apparenté HLA identique qui s'impose : avec conditionnement avant la greffe par ATG (globulines antithymocytes) + Cyclophosphamide puis CsA (ciclosporine) et MTX (méthotrexate).

A Genève, aux HUGs on déplete la plus grande partie du greffon (moelle du donneur) de ses lymphocytes T et on donne en même temps de l'Alemtuzumab au patient (anticorps monoclonal antilymphocyte) pour améliorer la prise du greffon... en plus on donne aussi une petite partie du greffon non manipulée (pour avoir quand même un peu d'immunité...).

Si on inclus les lymphocytes T du donneur dans la greffe, il y a de grosses GVH(maladie du greffon contre l'hôte)...si l'on déplete le greffon en lymphocyte T , il y a rejet et insuffisance médullaire....(Challandon, colloque du 25.8.15 sur les allogreffes)

Avec ce régime...à Genève les 12 patients avec AA transplantés depuis 7 ans vont bien...

S'il n'y a pas de donneur HLA identique ou que les patients sont plus âgés...le traitement consiste en globulines antithymocytes (ATG) et ciclosporine.

Il y a 2 ATG à disposition, celles de cheval et celles de lapin...Le cheval fait de meilleurs anticorps (68% de réponse) que le lapin (37% de réponse).

La réponse est de 60-70% à 3 mois, presque jamais complète...mais c'est déjà ça...

Il y a 30% d'échecs secondaires et 15% d'échecs tardifs avec une évolution clonale.

On recommande un bilan médullaire à 6 et 12 mois puis annuellement.

Si tout va bien on recommande de continuer la ciclosporine à dose thérapeutique à long terme...

Lorsque l'AA est réfractaire à un 1<sup>er</sup> traitement, si un donneur est disponible on peut (re)tenter la greffe, sinon passer des globulines de cheval aux globulines de lapin...avec une réponse attendue de 30%...ensuite il y a des trucs plus exotiques tels l'Eltrombopag qui est un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-R) surtout pour les thrombopénies, l'Alemtuzumab qui est un anticorps monoclonal antilymphocytes, et les greffes haploidentiques, ou avec du sang de cordon ombilical...

(voir colloque du 25.8.15... [Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques](#) du Prof Challandon)

Pour ce qui est du traitement de soutien, en particulier les transfusions il faut respecter le phénotype érythrocytaire, en particulier Rh et Kell, il faut que le sang soit irradié si le patient est immunosupprimé ou qu'il y a un projet de greffe...on transfuse des plaquettes à moins de 10G/l (ou à moins de 20G/l lors d'infection)...vu le risque d'infections, la prophylaxie anti-infectieuse, le diagnostic et un traitement agressif précoce sont recommandés.

Les stéroïdes ne sont pas recommandés à long terme...et les vaccins quels qu'ils soient déconseillés...

Pour l'avenir on espère mieux comprendre l'AA, trouver de nouvelles cibles thérapeutiques et mieux identifier les patients non répondeurs.

Merci de votre indulgence...car ce n'était pas ma tasse de thé....



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@hin.ch](mailto:ericbdh@hin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)