

L'aplasie médullaire acquise : épidémiologie, diagnostic et traitement

Acquired aplastic anemia: epidemiology, diagnosis and treatment

Hager Zarrouk
Hamida Jouini
Nour El Houda Toumi

Laboratoire d'Hématologie
biologique - Hôpital d'Enfants
Bechir Hamza de Tunis- Bab Saâdoun
1006- Tunis

Soumis le 7 mars 2023
accepté le 17 juillet 2023

Auteur correspondant :
Dr Hager Zarrouk, AHU

Adresse :
Laboratoire d'hématologie,
Hôpital d'enfants Bechir Hamza de Tunis.

Courriel :
zarroukhager@gmail.com

Résumé

L'aplasie médullaire acquise est une pathologie rare. Elle est deux à trois fois plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique. Elle est dotée d'une hétérogénéité clinique et nosologique. Dans 70-80% des cas, elle est idiopathique néanmoins certains facteurs de risque ont été identifiés. Parmi ces facteurs, on retrouve certains médicaments, des viroses, l'hépatite auto-immune, des maladies auto-immunes, la grossesse, le polymorphisme HLA,... Les critères diagnostiques associent une diminution stable de deux ou trois lignées sanguines, et une moelle pauvre sur la biopsie médullaire. L'aplasie médullaire acquise idiopathique n'a pas de marqueur spécifique et c'est principalement un diagnostic d'exclusion des autres étiologies d'insuffisance médullaire. Cette pathologie peut être traitée soit par l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, soit par le traitement immunosuppresseur associant le sérum anti-lymphocytaire à la cyclosporine. L'Eltrombopag, un thrombopoïétine-mimétique de synthèse, a fait ses preuves dans le traitement des formes réfractaires et en première ligne en association avec le traitement immunosuppresseur standard. Le traitement de support basé sur les transfusions sanguines, la prophylaxie anti-infectieuse et la prévention de l'hémochromatose a contribué à améliorer le pronostic de cette hémopathie. Cette mise au point passe en revue l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement de l'aplasie médullaire acquise.

Mots-clés : aplasie médullaire acquise, épidémiologie, diagnostic, traitement.

Abstract

Acquired aplastic anemia is a rare pathology. It is two to three times more common in Asia than in Europe and America. It is clinically and nosologically heterogeneous. In 70-80% of cases, it is idiopathic; however, some risk factors have been identified. These factors include certain drugs, viruses, autoimmune hepatitis, autoimmune diseases, pregnancy, HLA polymorphism... Diagnostic criteria include a stable decrease in two or three blood cell lines and poor marrow biopsy. Idiopathic acquired aplastic anemia has no specific marker and is mainly a diagnosis of exclusion of other etiologies of bone marrow failure. This pathology can be treated either by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or by immunosuppressive therapy combining anti-thymocyte globulin with cyclosporine A. Eltrombopag, a synthetic thrombopoietin mimetic, has been shown to be effective in the treatment of refractory forms and as first-line therapy in combination with standard immunosuppressive therapy. Supportive therapy based on blood transfusions, infection prophylaxis and prevention of hemochromatosis has helped improve the prognosis of this hemopathy. This update reviews the epidemiology, diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia.

Keywords : Acquired aplastic anemia, epidemiology, diagnosis, treatment

INTRODUCTION

L'aplasie médullaire acquise (AMa) est une maladie rare et potentiellement mortelle. Elle est caractérisée par l'atteinte des cellules souches hématopoïétiques (CSH) se traduisant par une hypoplasie médullaire et des cytopénies périphériques (1).

Dans cet article, nous nous sommes proposés de résumer les connaissances actuelles et les avancées récentes relatives à l'épidémiologie, au diagnostic et au traitement de l'AMa.

1. Epidémiologie

1.1. Incidence

L'AMa est une pathologie rare, pouvant compromettre le pronostic vital. Elle est 2 à 3 fois plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique. A l'échelle mondiale, son incidence varie de 2 à 7 cas par millions par an (1-5). La distribution de l'AMa selon l'âge est bimodale avec un premier pic aux alentours de 15-25 ans et un second après 60 ans (1,3,5,6) et la distribution selon le sexe varie en fonction des études (4,7).

1.2. Facteurs étiologiques

Les mécanismes à l'origine de la variation géographique de l'incidence de l'AMa n'ont pas été bien élucidés (8). Certes, l'AMa idiopathique est l'étiologie la plus fréquente (70-80%) (7), néanmoins certains facteurs de risques ont été identifiés.

Selon certains auteurs, la différence géographique de l'incidence serait attribuable à des facteurs environnementaux plutôt qu'à des facteurs génétiques. Une étude a montré que la population japonaise résidant à Hawaï avait le même taux d'incidence que les sujets américains (9). Parmi ces facteurs environnementaux, on retrouve les haptènes chimiques et les engrais d'origine animale. -L'exposition professionnelle aux haptènes chimiques et aux engrais d'origine animale :

L'association entre l'AMa chez les jeunes asiatiques et l'exposition professionnelle aux haptènes chimiques tels que le benzène et les pesticides a été démontrée. Il s'agit particulièrement des organophosphorés et des organochlorés (3, 4, 10).

Plusieurs autres facteurs ont été associés à l'AMa tels que des médicaments, la grossesse, des viroses et certaines pathologies.

-Les médicaments : Plusieurs médicaments ont été incriminés dans la survenue de l'AMa en induisant des réactions idiosyncrasiques. L'exemple classique est celui du chloramphénicol. Le mécanisme exact est encore inconnu, cependant l'effet myélosuppresseur serait dû à des lésions mitochondriales et à l'accumulation de métabolites toxiques pour les CSH (3). D'autres molécules sont impliquées dans la genèse de l'AMa telles que les anti-épileptiques (carbamazépine, acide valproïque), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (indométacine, diclofénac, phénylbutazone), les sulfamides, les sulfones, les

sels d'or, les anticancéreux, les antithyroïdiens de synthèse et les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, nilotinib) (10, 11).

L'exposition médicamenteuse serait l'une des rares étiologies de l'AMa. Dans certains cas, elle serait limitée à des rapports de cas à l'instar du méthimazole et du leflunomide (3, 10).

-La grossesse : Elle a été associée à l'AMa. Paul Ehrlich, en 1888, a décrit le premier cas d'AMa chez une femme enceinte. Dans ce cas, la régression peut être spontanée avec une possibilité de récurrences lors des grossesses ultérieures (3, 11).

-Les infections virales : Un effet myélosuppresseur a été imputé à certaines viroses dont le virus Epstein-Barr, le virus de la Dengue, le Parvovirus B19, l'Herpes virus humain 6, le virus de l'immunodéficience humaine et les infections disséminées à Adénovirus (1,10).

De rares cas d'AMa ont été rapportés après l'infection au SARS-CoV 2 et après la vaccination (vaccin à base de microARN, Pfizer-BioNTech (BNT162b2) (12-14).

Les infections virales sont réputées être à l'origine de réponses immunitaires inappropriées telle que la lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) et bien que rare, l'association d'une LHH avec l'AMa a été décrite. En effet, des mutations hétérozygotes du gène de la perforine (PRF1), impliqué dans certaines formes familiales de LHH, ont été retrouvées chez des sujets atteints d'AMa (1, 10).

-L'hépatite auto-immune (HAI) : L'HAI séronégative est une affection rare, pouvant se compliquer d'AMa dans 25% des cas (15). Les AMa post-hépatitiques représentent 5-10% des cas des AMa (2, 10, 16). Elles prédominent chez l'adulte jeune de sexe masculin et surviennent dans les 6 mois après l'élévation des transaminases (10,11). Cette forme d'AMa représente une situation très rare et sévère nécessitant un diagnostic et une prise en charge rapides.

-Les maladies auto-immunes (MAI) : Il existe une interrelation entre l'AMa et les MAI. Actuellement, on considère qu'un processus auto-immun serait à l'origine de l'AMa, en absence d'une étiologie médicamenteuse, toxique ou infectieuse (10,17). En effet, les MAI peuvent précéder le diagnostic de l'AMa, compliquer celle-ci ou être diagnostiquées concomitamment (10). Ces MAI touchent plus fréquemment l'adulte après 50 ans mais aussi les enfants (10). Parmi ces MAI, on retrouve le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde, la fasciite à éosinophiles, la polychondrite, la polymyosite et l'entéropathie auto-immune (7, 11).

-Les syndromes lymphoprolifératifs (SLP) : Exceptionnellement, un SLP peut être diagnostiqué avant, pendant ou après une AMa. Le dénominateur commun chez ces patients serait un background immunogénétique particulier. L'exposition aux infections

virales ou à des toxiques environnementaux augmentent le risque des deux maladies. Les médicaments utilisés dans le traitement du SLP déclencheraient le processus auto-immun. Probablement d'une manière restreinte par le HLA-DR, l'AMa apparaîtrait comme un dommage collatéral secondaire à un processus auto-immun dirigé contre le clone lymphoïde malin (17).

- Outre ces facteurs, certains déterminants génétiques ont été incriminés dans la survenue de l'AMa. Parmi ces derniers, on distingue ceux à médiation immunitaires et ceux à médiation non immunitaire.

Les facteurs génétiques à médiation immunitaire

De nombreuses études, réalisées dans des populations et des ethnies différentes, ont relaté l'existence d'un lien entre certains allèles HLA et l'AMa. Selon les résultats d'une méta-analyse publiée en 2017, certains seraient des allèles protecteurs (polymorphisme HLA-DRB), d'autres seraient plutôt prédisposant à l'AMa (polymorphisme HLA-A et HLA-DRB1) (18). L'allèle *HLA-B*40:02* aurait un rôle important dans la pathogenèse de l'AMa. La fréquence de cet allèle chez les sujets sains, est plus élevée dans les populations asiatiques par rapport aux populations européennes et aux Etats-Unis. Selon certains auteurs, cette forte prévalence pourrait expliquer en partie l'incidence élevée de l'AMa dans les pays asiatiques par rapport aux pays de l'Ouest (19). Les facteurs génétiques à médiation non immunitaire

Le raccourcissement des télomères, les mutations germinales et somatiques seraient des facteurs prédisposant à l'AMa (1).

2. Classification

Selon les critères de Camitta, l'AMa est définie par la présence d'au moins une bicytopénie (une hémoglobine (Hb) inférieure à 10 g/dl, une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/L$, une neutropénie inférieure à $1,5 \times 10^9/L$) et une moelle hypocellulaire sans infiltration par des cellules anormales et sans excès de réticuline. La sévérité de cette pathologie est évaluée selon les critères de Camitta modifiés. En effet, l'AMa est qualifiée de sévère ; si on trouve une hypocellularité inférieure à 25% et au moins deux critères parmi les trois suivants : neutrophiles inférieurs à $0,5 \times 10^9/L$, numération plaquettaire inférieure à $20 \times 10^9/L$, nombre absolu de réticulocytes inférieur à $60 \times 10^9/L$ si le décompte est fourni par l'automate sinon $20 \times 10^9/L$ en cas de détermination manuelle. Si la neutropénie est inférieure à $0,2 \times 10^9/L$, l'AMa est dite très sévère. Les cas ne correspondant ni à l'AMa sévère ou très sévère, sont classés parmi les AMa modérées ou non sévères (6, 7). Cette classification revêt un intérêt majeur dans les modalités de prise en charge et dans le choix thérapeutique (8).

3. Diagnostic

L'AMa idiopathique n'a pas de marqueur spécifique et c'est principalement un diagnostic d'exclusion des

autres étiologies d'insuffisance médullaire (6, 10). Ainsi, une panoplie de tests s'impose avant de conclure à une AMa idiopathique. Il faudrait d'abord confirmer le syndrome d'insuffisance médullaire (SIM), le caractériser et finalement évaluer la sévérité de la maladie (10). Les critères diagnostiques associent une diminution stable de deux ou trois lignées sanguines, et une moelle pauvre sur la biopsie ostéomédullaire (BOM) (11).

3.1. L'examen clinique et l'interrogatoire

L'examen clinique et l'interrogatoire permettent de vérifier l'absence de syndrome tumoral, de syndrome malformatif, d'antécédents familiaux ainsi que d'éliminer une origine toxique ou médicamenteuse (10, 16).

3.2. L'hémogramme

A un stade précoce de la maladie, une cytopénie isolée est retrouvée, particulièrement la thrombopénie. Elle est au-dessous de 50 Giga/L, avec un volume plaquettaire moyen normal. Au moment du diagnostic, l'hémogramme montre d'emblée une pancytopénie ou une bicytopénie (10, 11). L'anémie est normocytaire normochrome arégénérative sans anisocytose ni poikilocytose. Le simple ralentissement des mitoses peut se traduire par une discrète macrocytose. Une carence martiale associée à l'AMa est rare. Elle peut entraîner d'autres anomalies et doit faire suspecter la présence d'un clone HPN (hémoglobinurie paroxystique nocturne) actif. La réticulocytopénie (<50 Giga/L) est un critère diagnostique important (10, 11).

La numération leucocytaire est variable ; pouvant être normale ou abaissée. Le signe le plus précoce est la neutropénie, vu leur courte durée de vie, alors que le taux des lymphocytes est préservé ou relativement élevé (10, 11). La monocytopénie impose le diagnostic différentiel avec une leucémie à tricholeucocytes ou un SIM héréditaire lié à une mutation GATA2. L'examen attentif du frottis sanguin permet de repérer les signes de dysmyélopoïèse, la présence de blastes ou d'autres cellules anormales telles que les tricholeucocytes, non en faveur d'une aplasie médullaire (6, 10, 11).

3.3. L'étude de la moelle hématopoïétique

Elle permet d'éliminer une pancytopénie périphérique, un néoplasme myéloïde ou lymphoïde, un envahissement médullaire, une myélofibrose, une LHH, une ostéopétrose, ou une maladie de Gaucher (2,11).

Le frottis d'aspiration médullaire est typiquement désertique ou nettement appauvri, notamment en érythroblastes et en précurseurs granulomonocytaires au profit des adipocytes. Les mégacaryocytes sont absents ou diminués. Tous les stades de maturation sont concernés. L'aspiration médullaire permet une meilleure étude morphologique, particulièrement pour l'évaluation de la dysplasie. L'AMa est caractérisée par l'absence de signes de dysplasie. Toutefois, des nids d'érythropoïèse avec un certain degré de dysérythropoïèse, principale-

ment des anomalies mégalo-blastiques, sont fréquentes. L'excès de plasmocytes, de lymphocytes, de mastocytes et d'histiocytes-macrophages est habituel. A un stade précoce de la maladie, des images d'hémophagocytose peuvent accompagner l'excès de macrophages. Néanmoins, un myélogramme normal n'élimine pas le diagnostic d'une AMA car la seule aspiration médullaire reflète mal la richesse du tissu hématopoïétique. Elle doit être toujours complétée par une BOM (6, 10, 11).

La BOM montre un appauvrissement plus ou moins homogène en précurseurs hématopoïétiques au profit des cellules grasses (11). 1 à 2 cm de BOM sont nécessaires pour confirmer l'hypocellularité, puisque les petites zones d'hématopoïèse résiduelle peuvent embrouiller le diagnostic (8). La moelle aplasique et hypocellulaire sont définies respectivement par une cellularité de moins de 10% (désertique) et de moins de 30% (10). On peut mettre en évidence des suffusions hémorragiques et un degré variable d'œdème interstitiel. La BOM permet de vérifier l'absence de cellules anormales, de signes d'inflammation et de fibrose médullaire (11).

3.4. L'examen cytogénétique

Les anomalies cytogénétiques étaient reliées aux syndromes myélodysplasiques (SMD) hypoplasiques. Actuellement, il est admis que les anomalies de type délétion 13q, trisomie 8, perte de l'hétérozygotie du bras court du chromosome 6(6pLOH), en absence de signes de dysplasie, sont compatibles avec le diagnostic d'une AMA. Malgré que la monosomie 7 soit plutôt associée au SMD chez l'enfant, chez l'adulte elle peut se voir dans l'AMA. Selon certains auteurs, elle doit faire suspecter un SIM héréditaire particulièrement chez les sujets jeunes (3,6,20).

Les examens cytogénétiques sont recommandés au moment du diagnostic et au cours du suivi. En effet, l'évolution en SMD ou en leucémie aigüe (LA) myéloblastique peut survenir des mois voire des années plus tard (10).

3.5. L'exclusion d'un syndrome d'insuffisance médullaire héréditaire

Bien que plusieurs tests ne soient pas prescrits en routine, tels que la mesure de la longueur des télomères sur sang périphériques et le dépistage génomique (séquençage de nouvelle génération, SNP arrays) (6), l'exclusion d'un SIM héréditaire s'impose chez les sujets jeunes <40 ans (20).

3.6. La cytométrie de flux

Elle permet d'exclure un SLP et d'évaluer le clone HPN ou des blastes dans le cas des LA hypoplasiques (8, 10, 16).

3.7. Les examens complémentaires

Plusieurs tests sont requis pour exclure les autres causes d'insuffisance médullaire tels que les explorations de la fonction hépatique, les sérologies virales, les anticorps antinucléaires, les anti-ADN double brin, le facteur rhumatoïde... (7, 8).

4. Le traitement

Les AMA peuvent être traitées soit par l'allogreffe de CSH, soit par le traitement immunosuppresseur. Quelle que soit la modalité thérapeutique choisie, une place fondamentale de la thérapeutique revient au traitement symptomatique de réanimation hématologique ou le traitement de support (12).

4.1. Le traitement spécifique

4.1.1. Le traitement immunosuppresseur et les facteurs de croissance

Le traitement de référence en première ligne de l'AMA sévère, en dehors des indications de l'allogreffe, est l'association du sérum antilymphocytaire (SAL) de cheval à la cyclosporine (CSA) (5, 6).

L'alemtuzumab (anticorps monoclonal anti-CD52) est une alternative intéressante au traitement standard (SAL- CSA) en cas de rechute ou de maladie réfractaire, chez les sujets âgés qui sont inéligibles à la greffe et chez les patients nécessitant une utilisation chronique de la CSA (6, 21).

L'utilisation en routine du G-CSF en dehors des neutropénies fébriles est controversée. Bien qu'il diminue significativement l'incidence des infections, il n'améliore pas pour autant la survie globale (8, 16). En outre, nombreuses études rétrospectives suggèrent un éventuel rôle du G-CSF dans la survenue d'évolution clonale de type SMD ou LA (5).

Il n'est pas recommandé d'utiliser l'érythropoïétine au cours de l'AMA ; qui est déjà présente à des taux circulants élevés (5,6).

Cas particulier des thrombopoïétine-mimétiques

Outre son effet stimulant des CSH résiduelles, l'eltrombopag aurait des propriétés immuno-modulatrices (augmentation des lymphocytes T régulateurs, sécrétion de TGF- β , altération de la différenciation des cellules dendritiques et une diminution de la libération d'IFN- γ et de TNF- α) (22).

L'agence américaine du médicament "Food and drug administration", approuve l'utilisation de l'eltrombopag dans le traitement des formes réfractaires et en association avec le traitement immunosuppresseur standard de première ligne en se basant sur les résultats des instituts nationaux de la santé (NIH). L'agence européenne des médicaments (EMA) refuse d'étendre l'indication au traitement de première ligne en association avec le traitement immunosuppresseur (23).

L'inconvénient majeur de l'eltrombopag est l'évolution clonale et le développement de nouvelles anomalies cytogénétiques. Une autre molécule prometteuse dénuée de cet inconvénient est le romiplostim. Les essais cliniques de phase II / III ont montré que ce médicament est efficace et bien toléré au cours des AMA réfractaires au traitement immunosuppresseur (24).

4.1.2. La greffe de CSH

La greffe de CSH est la seule option curative en cas d'AMA sévère ; d'une part elle restaure l'hématopoïèse normale et d'autre part elle élimine l'évolution clonale à long terme.

Outre le donneur apparenté (géno-identique ou haplo-identique), plusieurs donneurs alternatifs sont actuellement envisageables (donneur compatible non apparenté, sang du cordon) (25, 26).

La greffe de moelle osseuse offre un avantage de survie (moins de risque de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë et chronique et un risque de rechute comparable) par rapport à celle de cellules souches périphériques (26).

Ces dernières années, le conditionnement a évolué. La combinaison de fludarabine, cyclophosphamide et SAL est largement utilisée pour la greffe géno-identique. En cas de donneur non apparenté, fludarabine, cyclophosphamide, SAL et l'irradiation corporelle totale sont aussi largement utilisés (25).

La prophylaxie standard de la GVHD est à base de CSA et de méthotrexate associés ou non au rituximab. L'introduction du cyclophosphamide en post transplantation en association avec CSA, SAL et mycophénolate mofétil a donné d'excellents résultats au cours de la greffe haploidentique (25).

4.1.3. Algorithme de traitement

En cas de donneur géno-identique et de patient âgé de moins de 40 ans, le patient atteint d'AMA sévère doit être allogreffer en urgence (dans les 100 premiers jours), afin d'améliorer le pronostic (5, 22).

Pour les patients âgés de 40 à 50 ans, une greffe de CSH peut être indiquée en première ligne en fonction de l'état général et de l'éligibilité du donneur. Cependant, à partir de cet âge, les complications en termes de toxicité et de mortalité liées à la greffe sont beaucoup plus importantes. La GVHD qui reste plutôt modérée chez le sujet de moins de 40 ans représente une crainte supplémentaire chez le sujet plus âgé (5, 22).

Pour les patients âgés de plus de 40-50 ans ou qui n'aient pas de donneur HLA identique, le traitement de référence est l'association SAL de cheval et CSA±eltrombopag (5, 22).

La greffe à partir d'un donneur non apparenté peut être indiquée en première intention chez les sujets jeunes de moins de 20 ans si elle est disponible dans les deux mois (22, 25). Les autres patients doivent recevoir le traitement immunosuppresseur (5, 22).

Le sang de cordon et le donneur haploidentique sont considérés en seconde intention chez les patients réfractaires à une première cure de traitement immunosuppresseur et sans donneur HLA compatible (26).

La greffe haploidentique est une approche en pleine expansion, qui a été évaluée au cours des AMA sévères réfractaires

au traitement immunosuppresseur ou en rechute mais également en première ligne chez les plus jeunes (25).

4.2. Le traitement de support

Les complications fatales les plus fréquentes chez les patients pancytopéniques sont les infections opportunistes et les hémorragies (8).

Le seuil de transfusion plaquettaire prophylactique est de $10 \times 10^9/L$ ou $20 \times 10^9/L$ en cas de fièvre ou de saignement. Certaines équipes recommandent un seuil de $30 \times 10^9/L$ durant l'administration du SAL (21).

Tous les produits sanguins doivent être déleucocytés et irradiés afin de réduire le risque d'alloimmunisation anti-HLA et de la GVHD post-transfusionnelle (8).

La surcharge en fer doit être régulièrement surveillée. Le traitement chélateur doit être initié dès que le fer hépatique dépasse 7 mg/g de poids sec ou en pratique lorsque la ferritinémie excède 1000 -1500 ng/L (27).

Les neutropénies fébriles constituent une urgence thérapeutique. Les patients doivent recevoir une antibiothérapie intraveineuse à large spectre et en cas de persistance de la fièvre un antifongique systémique. La transfusion de concentré de granulocyte est rarement utilisée mais elle peut être potentiellement salvatrice en cas d'infections sévères telles que les septicémies et les infections fongiques invasives (21). Le recours à la prophylaxie anti-infectieuse (antibiotique et antifongique) en cas d'AMA sévère est controversé (27).

La prophylaxie antivirale contre le virus Varicelle Zona et l'Herpès Simplex virus à base d'aciclovir ou de valaciclovir, doit être instaurée pendant et après le traitement par le SAL (21). Récemment, le letermovir a été approuvé dans la prévention contre la réactivation du Cytomégalovirus même chez les patients atteints de GVHD aiguë (28, 29).

La prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* doit être maintenue durant la période de lymphopénie après SAL et idéalement à l'aide d'une molécule alternative au cotrimoxazole vu son effet myélosuppresseur. La pentamidine en aérosol est souvent utilisée (21, 27).

CONCLUSION

L'AMA est une entité rare dont le pronostic était sombre. Sa prise en charge a connu d'importants progrès notamment en termes de traitement de support. La prophylaxie anti-infectieuse et la chélation du fer, ont eu un impact considérable sur le pronostic de cette maladie. Outre le donneur apparenté (géno-identique ou haplo-identique), plusieurs donneurs alternatifs sont actuellement envisageables (donneur compatible non apparenté, sang du cordon). L'eltrombopag, un TPO-mimétique, a fait ses preuves dans la restauration de l'hématopoïèse. Toutefois, il est nécessaire d'être prudent quant à l'évolution clonale et aux complications à long terme associées à cette molécule.

REFERENCES

1. Schoettler ML, Nathan DG. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia: Current Concepts Revisited. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018; 32(4): 581–594.
2. Moore CA, Krishnan K. Aplastic Anemia. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30480951.
3. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. *Eur J Haematol.* 2018;101(6):711-720. doi: 10.1111/ejh.13153.
4. Vaht K, Göransson M, Carlson K, Isaksson C, Lenhoff S, Sandstedt A, *et al.* Incidence and outcome of acquired aplastic anemia real world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. *Haematologica.* 2017; 102(10):1683-1690.
5. Peffault de Latour P, Tichelli A. Traitement de l’aplasie médullaire idiopathique en 2015. *Rev. d’Oncologie Hematol. Pédiatr.*2015 ; 3: 139-144.
6. Sally B, Killick SB, Bown CN, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br. J. Haematol.* 2016; 172:187–207.
7. Austin G, Kulasekararaj AG, Mufti GJ, Marsh JCW. Bone marrow failure : causes and complications. *Medicine.* 2017;45(5):265-269.
8. Meyers G, Lachowicz C. Aplastic Anemia: Diagnosis and Treatment. *J Clin Outcomes Manag.* 2019 ; 26(5):229-240.
9. Dolberg OJ, Levy Y. Idiopathic aplastic anemia: Diagnostic and classification. *Autoimmun.* 2014;1 3:569-573.
10. Rovó A, Tichelli A, Dufour C. Diagnosis of Acquired Aplastic Anemia Bone Marrow Transplant. 2013 ; 48(2):162-7.
11. Socié, G., Xhaard, A., Robin, M., & Peffault de Latour, R. (2013). Aplasies médullaires acquises. *EMC- Hématologie*, 8(1), 1–12. doi:10.1016/s1155-1984(12) 60051-x .
12. Ranjima M, Gobbur RH. Severe Aplastic Anemia Secondary to SARS CoV-2 Infection- A Case Report. *J Pediatr Perinatol Child Health.* 2021; 5: 230-237.
13. Cecchi N, Giannotta JA, Barcellini W, Fattizzo B. A case of severe aplastic anaemia after SARS-CoV-2 vaccination. *Br J Haematol.* 2022; 196(6):1334-1336. doi: 10.1111/bjh.17947.
14. Tabata S, Hosoi H, Murata S, Takeda S, Mushino T, Sonoki T. Severe aplastic anemia after COVID-19 mRNA vaccination: Causality or coincidence? *J Autoimmun.* 2022; 126:102782. doi: 10.1016/j. jaut.2021.102782.
15. Benmoussa A, Aznag MA, Tissir R, Tazi I. L’aplasie médullaire acquise sévère et l’hépatite auto-immune séro-négative: une association rare et grave. *Pan Afr Med J.* 2019; 34:132.
16. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017 ; 18(12): 70.
17. Medinger M, Drexler B, Lengerke C, Passweg J. Pathogenesis of Acquired Aplastic Anemia and the Role of the Bone Marrow Microenvironment. *Front. Oncol.* 2018; 8:587.
18. Deng XZ, Du M, Peng J, Long JX, Zheng CJ, Tan Y, *et al.* Associations between the HLA-A/B/DRB1 polymorphisms and aplastic anemia: evidence from 17 case–control studies. *Hematol.* 2018 ; 23(3):154-162.
19. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T *et al.* Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017; 129(21):2908-2916.
20. Dezern AE, Churpek JE. Approach to the diagnosis of aplastic anemia. *Blood Adv.* 2021; 5 (12): 2660–2671.
21. Pierri F, Dufour C. Management of aplastic anemia after failure of frontline immunosuppression. *Expert Rev Hematol.* 2019; 12(10):809-819.
22. Scheinberg P. Acquired severe aplastic anaemia: how medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries. *Br J Haematol.* 2021;194(6):954-969.
23. Drexler B, Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Ther Adv Hematol.*2021;12:1–10.
24. Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, Nagafuji K, Usuki K, Uoshima N, *et al.* Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/III, multicentre, open-label study. *Br J Haematol.* 2021; 192(1):190-199.
25. Bacigalupo A, Benintende G. Bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia: What’s new. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2021; 34(2):101284.
26. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017;129 (11): 1428–1436.
27. Urbanowicz I, Nahaczewska W, Celuch B. Narrative review of aplastic anemia-the importance of supportive treatment. *Ann Palliat Med.* 2021; 10(1):694-699.
28. Wolfe D, Zhao Q, Siegel E, Puto M, Murphy D, Roddy J, *et al.* Letermovir Prophylaxis and Cytomegalovirus Reactivation in Adult Hematopoietic Cell Transplant Recipients with and without Acute Graft Versus Host Disease. *Cancers (Basel).* 2021; 13(21): 5572.
29. El Helou G, Razonable RR. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence-based review. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 1481–1491.