



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2025

Thèse N° : 374

**Prise en charge de l'aplasie médullaire chez
l'enfant au sein du service d'Hématologie et
d'Oncologie Pédiatrique de Marrakech**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/12/2025

PAR

Mlle. EL HACHADI Ihssane

Née Le 21/09/2000 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Aplasia médullaire – Enfant – Anémie de Fanconi – Greffe de moelle

JURY

Mme. S.CHELLAK

Professeur de biochimie

PRÉSIDENTE

Mme. J.EL HOUDZI

Professeur d'hématologie et d'oncologie pédiatrique

RAPPORTEURE

Mr. A.RAISSI

Professeur d'hématologie

Mr. A.BELBACHIR

Professeur d'anatomie pathologique

Mr. H.JALAL

Professeur de radiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ

لَا تَأْخُذُهُ سِنَةٌ وَلَا نَوْمٌ

لَهُ مَا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ

مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ

يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ

وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ

وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ

وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ ﴿٢٥٦﴾

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception. Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève,
1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Liste nominative du personnel enseignants chercheurs
permanant**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophthalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire

23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie–chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie–générale
25	AIT–SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
28	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
29	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
30	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
31	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie–réanimation
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie–virologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
38	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie–réanimation
43	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
44	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie
45	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie–chimie
46	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie–réanimation
47	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
48	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
49	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie–virologie
50	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
51	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie

52	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
53	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
54	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
55	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
56	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
57	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
58	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
59	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
60	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
61	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
62	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
63	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
64	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
65	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
66	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
68	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
69	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
70	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
71	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
72	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
73	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
74	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
75	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
76	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
77	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalmologie
78	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

80	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
81	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
82	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
83	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
84	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
85	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
86	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
87	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
88	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
89	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
90	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
91	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
92	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
93	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
94	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
95	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
96	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
97	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
98	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
99	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
100	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
101	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
102	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
103	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
104	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
105	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
106	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
107	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie

108	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
109	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
110	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
111	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
112	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
113	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
114	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
115	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
116	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
117	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
118	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
119	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
120	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
121	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
122	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
123	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
124	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
125	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
126	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
127	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
128	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
129	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
130	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
131	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
132	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
133	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
134	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique

135	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
136	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
137	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
138	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
139	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
140	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
141	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
142	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
143	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
144	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
145	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
146	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
147	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
148	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
149	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale
150	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
151	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie
152	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie-pathologique
153	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
154	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
155	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
156	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
157	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie-réanimation
158	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
159	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
160	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
161	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et Toxicologie

162	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
163	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
164	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
165	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
166	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
167	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
168	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
169	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
170	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
171	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
172	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
173	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
174	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
175	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
176	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
178	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
179	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
180	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
181	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
182	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
183	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
188	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
189	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie

190	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
191	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
192	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
193	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
194	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
195	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
196	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
197	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
198	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
199	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
200	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
201	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
202	ATMANI Noureddine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
203	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
205	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
206	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
207	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
208	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
209	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
210	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
211	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
212	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
213	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
215	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
216	AMINE Abdellah	Pr Ag	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie

218	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
219	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
220	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
221	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
222	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
223	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
224	KHALLIKANE Said	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
225	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
226	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
227	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie
228	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
229	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
230	EL AOUAME Amal	Pr Ag	Orthodontie et orthopédie dento-faciale
231	WARDA Karima	MCHab	Microbiologie
232	SBAI Asma	MCHab	Informatique
233	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
234	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
235	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
236	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
237	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organnique
238	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
239	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
240	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
241	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
242	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
243	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
244	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
245	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques

246	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
247	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
248	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
249	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
250	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
251	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
252	AHMANNNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
253	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
254	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
255	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
256	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
257	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
258	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
259	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
260	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
261	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
262	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
263	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
264	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
265	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
266	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
267	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
268	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
269	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
270	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
271	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
272	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
273	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation

274	BENDAOU D Layla	MC	Dermatologie
275	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
276	CHATAR Achraf	MC	Urologie
277	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
278	HOUMAID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
279	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
280	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
281	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
282	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
283	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
284	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
285	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
286	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
287	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
288	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
289	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
290	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
291	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
292	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
293	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
294	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
295	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
296	DAFIR Kenza	MC	Génétique
297	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
298	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
299	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
300	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
301	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie

302	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
303	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
304	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
305	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
306	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
307	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
308	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
309	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
310	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
311	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
312	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
313	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
314	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
315	JENDOUI Omar	MC	Urologie
316	MANSOURI Maria	MC	Génétique
317	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
318	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
319	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
320	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
321	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
322	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
323	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
324	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
325	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
326	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
327	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
328	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
329	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie

330	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
331	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
332	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
333	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
334	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
335	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
336	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
337	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
338	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
339	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
340	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
341	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
342	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
343	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
344	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
345	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
346	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
347	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
348	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
349	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
350	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
351	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
352	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
353	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
354	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
355	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
356	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique

357	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
358	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
359	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
360	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
361	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
362	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
363	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
364	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
365	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
366	NABIL Mehdi	MC	Anesthésie-réanimation
367	KAAKOUA Mohamed	MC	Oncologie médicale
368	FIQHI Mohammed Kamal	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
369	BEN ELHEND Salah	MC	Radiologie
370	KHERRAB Anass	MC	Rhumatologie
371	AWATI El Mehdi	MC	Hématologie
372	HAOUANE Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
373	BOUABBADI Salah eddine	MC	Ophtalmologie
374	MOUNIR Reda	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
375	AHCHOUCH Siham	MC	Hématologie clinique
376	AZRIOUIL Ouhb	MC	Traumato-orthopédie
377	CHALOUAH Badr	MC	Traumato-orthopédie
378	EL BEJJAJ latimad	MC	Anatomie pathologique
379	BABA Zineb	MC	Rhumatologie
380	OUSSAYEH Imane	MC	Anesthésie-réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 08/10/2025



DÉDICACES





Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ...





Tout d'abord à Allah

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه حمد خلقك ورضى نفسك
وزنة عرشك ومداد كلماتك، اللهم لك الحمد حتى ترضى ولك الحمد إذا
رضيت ولك الحمد بعد الرضا.

À ma chère maman

Tu es de femme de devoir, de patience et de cœur plaçant toujours nos besoins avant les tiens, comme si ton bonheur ne pouvait exister qu'à travers le nôtre. Ton courage s'est exprimé dans l'abnégation quotidienne, dans ces gestes simples et répétés qui, à force d'amour, deviennent héroïques. Ta générosité, discrète mais inépuisable, a laissé en moi une empreinte indélébile. Que Dieu, dans Sa sagesse infinie, t'accorde une vie longue et paisible et une santé robuste. Je t'aime, Mama, avec cette reconnaissance profonde que les mots ne suffisent jamais à dire.

À mon cher papa

À toi, pilier silencieux de mon existence, homme au cœur vaste et à l'amour sans limites, dont la présence noble et rassurante a guidé mes pas comme une étoile dans la nuit. Tu es cette force tranquille qui ne s'impose jamais mais qui soutient toujours, ce regard discret qui comprend sans interroger. Tu m'as enseigné, sans le dire, que l'effort est une vertu, que le respect est une grandeur, et que l'excellence est un devoir envers soi-même. Ton amour, fort et silencieux, m'a enveloppé comme une armure invisible, et la paix que dégage ta seule présence est un refuge que nul tumulte ne peut troubler. Ce travail, fruit de longues années de persévérance, je te le dédie avec fierté et gratitude, humble offrande à celui dont l'exemple m'élève et me façonne. Je prie Dieu, dans Sa miséricorde infinie, de préserver ton sourire, de t'accorder une longue vie et une santé florissante.

À mes frères

*Votre présence fidèle fut mon refuge dans l'adversité, votre soutien est une lumière dans mes doutes. Vous m'avez transmis la rigueur, la droiture et la force tranquille qui élèvent l'âme. Que Dieu éclaire vos chemins, et vous accorde une vie pleine de bonheur, de santé et de grandeur.
Merci pour votre soutien.*

À ma grand-mère Khadija

À toi, source de lumière et de chaleur, dont l'amour inconditionnel et les récits merveilleux ont bercé mon enfance et continuent d'illuminer mon chemin. Tu es la sagesse incarnée, drôle avec finesse, aimante avec excès, et toujours prête à offrir un mot juste ou un éclat de rire au bon moment. Ta présence est une bénédiction et ton rire une musique familière qui apaise les jours sombres. Je prie Dieu de te préserver, de t'accorder une longue vie pleine de santé, de force et de sérénité.

À mes aimables tantes

Chacune de vous est pour moi une seconde mère, une âme forte et lumineuse dans ma vie. Vous m'avez enveloppé de votre affection, sans condition, sans mesure. Je vous rends hommage avec une gratitude sincère, et je prie Dieu de vous combler de joie, de santé durable, et de vous accorder une vie heureuse.

À mes merveilleuses cousines

Du fond du cœur, je vous dédie ces mots. Votre soutien indéfectible, vos rires et votre présence tout au long de ce chemin ont été une lumière précieuse. Cette thèse est un peu la vôtre, puisqu'elle porte aussi l'énergie que vous m'avez si généreusement offerte.

À mes amies : Khaoula, Houda, Laïla, Salma, Imane, Khadija, Fatima Zahra, Khadija

C'est avec une profonde gratitude que je vous adresse ces quelques mots. Ces moments vécus ensemble resteront parmi les plus beaux souvenirs de ce parcours. Votre gentillesse et votre générosité ont apporté une belle harmonie à chaque étape, bien au-delà des murs de l'hôpital. Que notre amitié, née dans l'effervescence du travail et du partage, continue de grandir et d'illuminer nos chemins respectifs.

À Gaza, Palestine :

Au cœur de Gaza meurtrie, tandis que nos cœurs s'emplissent de joie, nos pensées se tournent vers vous, vers vos blessures et votre résistance silencieuse. Pardonnez-nous de cette joie qui semble, de loin, une trahison. Qu'elle soit, malgré tout, un fragile témoignage de notre indéfectible solidarité et de notre espoir têtu de vous voir renaître, libres et en paix.



REMERCIEMENTS



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE :

Saliha Chellak

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant aimablement la présidence de notre jury de thèse.

Vous nous avez toujours marqués par vos qualités professionnelles et humaines, ainsi que par votre grande bienveillance et humilité. Veuillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEURE DE THÈSE :

Jamila El Houdzi

J'ai eu le grand honneur et le privilège de collaborer avec vous tout au long de ce parcours académique. Votre expertise, votre passion pour votre discipline et votre remarquable humilité constituent pour moi une véritable source d'inspiration. Travailler à vos côtés a été une expérience à la fois formatrice et profondément enrichissante.

Je vous adresse toute ma gratitude, mon estime la plus sincère et l'espoir que ce travail soit digne de la confiance que vous m'avez accordée.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

Professeur Jalal Hicham

Vous nous avez fait l'immense honneur d'accepter de faire part de cet honorable jury. Votre disponibilité et votre bienveillance nous touchent profondément. Nous sommes particulièrement honorés par le chaleureux accueil que vous nous avez réservé, et nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance la plus sincère.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect le plus distingué.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

Professeur Raïssi Abderrahim

Nous sommes reconnaissants de l'honneur que vous nous avez fait par votre présence. Votre aimable acceptation de juger cette thèse nous touche profondément, et nous tenons à vous exprimer notre gratitude sincère.

Veillez croire, cher Maître, à l'expression de notre haute considération et de notre reconnaissance sincère.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

Professeur Belbachir Anass

Nous vous remercions sincèrement de nous avoir honorés par votre présence et de l'intérêt que vous portez à ce travail. Vous avez aimablement accepté de juger cette thèse, et cet honneur nous touche profondément. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre estime la plus sincère et de notre profond respect.

À Professeur Fatima Zohra El Hanafi

**Professeur assistante au service d'hématologie et
d'oncologie pédiatrique CHU MOHAMED VI de
Marrakech**

Votre bienveillance et votre confiance ont tracé le chemin décisif vers ce projet de thèse. Sans la volonté divine, et sans votre intervention généreuse, ce travail n'aurait pu voir le jour. Votre gentillesse et vos grandes qualités humaines sont une inspiration constante. Veuillez accepter l'expression de ma plus haute considération et de mon respect le plus sincère.

**Au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du
CHU MOHAMED VI de Marrakech**

J'adresse ma profonde gratitude à l'ensemble du personnel du service : Professeurs, Résidents, Infirmiers et secrétaires. Votre professionnalisme et la qualité de votre accueil ont grandement facilité mon travail. Votre dévouement au quotidien et vos qualités humaines sont une véritable source d'inspiration.





LISTE DES ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABRÉVIATIONS

AF	: anémie de Fanconi
AM	: Aplasie médullaire
ATG	: Sérum anti-lymphocytaire
BOM	: biopsie ostéomédullaire
CG	: culot globulaire
CP	: concentré plaquettaire
CsA	: Ciclosporine A
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
CY	: Cyclophosphamide
DC	: dyskératose congénitale
DS	: Déviations Standards
EBMT	: European society for Blood and Marrow transplantation
ELT	: Eltrombopag
FLU	: fludarabine
G-CSF	: facteur de croissance granulocytaire
GCSH	: greffe de cellules souches hématopoïétiques
GB	: Globules blancs
GVHD	: Gravit Versus Host Disease
GVHD a	: GVHD aigue
GVHD c	: GVHD chronique
Hb	: hémoglobine
HLA	: human leukocyte antigen

HPN	: hémoglobinurie paroxystique nocturne
IST	: immunosuppresseur
KSPHO	: the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology
LAL	: leucémie aiguë lymphoïde
LAM	: leucémie aiguë myéloïde
MMC	: mitomycine C
MMF	: Mycophénolate Mofétil
NFS	: Numération formule Sanguine
NGS	: Next generation sequencing
PLQ	: Plaquettes
PNI	: programme national d'immunisation
PSL	: produit sanguin labile
RC	: rémission complète
RCIU	: retard de croissance intra-utérin
RP	: rémission partielle
RSP	: Retard staturo-pondéral
SAL	: sérum anti lymphocytaire
SHOP	: service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique
SMD	: syndrome myélodysplasique
TBI	: total body irradiation
PEC	: prise en charge



LISTE DES FIGURES



LISTE DES FIGURES

- **Figure 1** : Répartition selon le sexe
- **Figure 2** : Répartition par tranche d'âge
- **Figure 3** : Répartition selon la couverture médicale
- **Figure 4** : Répartition selon les régions
- **Figure 5** : Répartition selon la consanguinité
- **Figure 6** : Répartition selon les antécédents médicaux
- **Figure 7** : Répartition selon le délai de consultation
- **Figure 8** : Taches café au lait
- **Figure 9** : Ongles dystrophiques
- **Figure 10** : Répartition selon le mode de révélation
- **Figure 11** : Répartition selon NFS
- **Figure 12** : Répartition selon le myélogramme
- **Figure 13** : Répartition selon la biopsie ostéomédullaire
- **Figure 14** : Répartition selon le typage HLA
- **Figure 15** : Répartition selon la classification de Camitta
- **Figure 16** : Répartition selon le test de cassure chromosomique
- **Figure 17** : répartition selon le diagnostic étiologique
- **Figure 18** : Répartition selon le nombre de consultation/mois
- **Figure 19** : Répartition selon le nombre d'hospitalisation
- **Figure 20** : Répartition selon les moyens thérapeutiques
- **Figure 21** : Répartition selon le rythme transfusionnel
- **Figure 22** : Répartition selon le recul de suivi
- **Figure 23** : Répartition selon l'évolution clinique
- **Figure 24** : Répartition selon la cause de décès
- **Figure 25** : Photographies de patients atteint d'AF
- **Figure 26** : Triade classique de la dyskératose congénitale
- **Figure 27** : Anomalies du pouce et de l'avant-bras
- **Figure 28** : Aspect d'une moelle osseuse normale [A] et aplasique [B] à la BOM
- **Figure 29** : Caryotype sanguin d'un patient suivi dans notre centre (SHOPM)
- **Figure 30** : Aspect radiologique d'une ectopie rénale croisée

- **Figure 31** : Aspect radiologique d'un rein en fer à cheval
- **Figure 32** : Aspect radiologique d'un rein ectopique à l'étage pelvien
- **Figure 33** : Rx de l'avant-bras et main montrant un radius hypoplasique avec raccourcissement et incurvation du cubitus, associés à une hypoplasie et une déformation du pouce, et une hypoplasie du majeur
- **Figure 34** : Rx de la main montrant une absence du pouce
- **Figure 35** : Rx de la main montrant une clinodactylie du cinquième doigt
- **Figure 36** : Radiographie de la main montrant une bifidité du pouce
- **Figure 37** : La voie FANC/BRCA
- **Figure 38** : Gènes impliqués dans la régulation des télomères
- **Figure 39** : Prélèvement d'un greffon médullaire

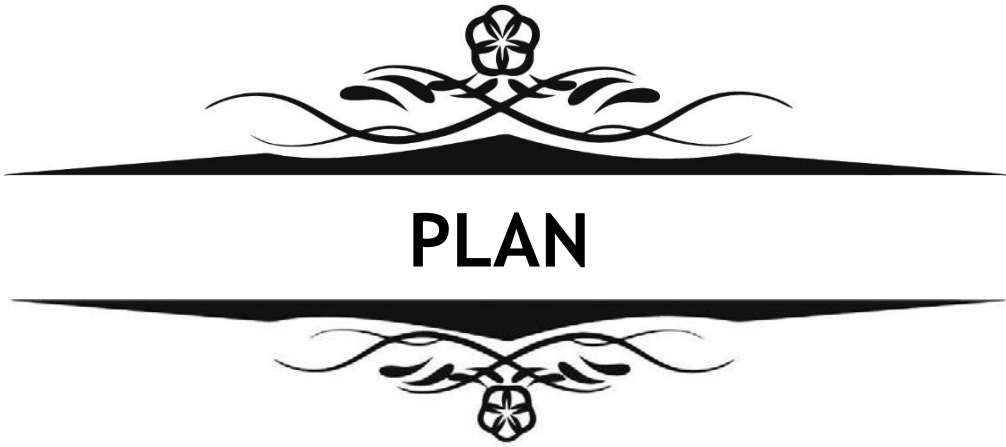


LISTE DES TABLEAUX



LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau I** : Définitions de la réponse hématologique après IST
- **Tableau II** : Répartition selon la fréquence annuelle
- **Tableau III** : Répartition selon le traitement immunosuppresseur
- **Tableau IV** : Liste des médicaments myélotoxique
- **Tableau V** : Taux de consanguinité dans les séries publiées d'AF
- **Tableau VI** : Manifestations extra-hématologiques de l'anémie de Fanconi
- **Tableau VII** : Atteinte cliniques de la dyskératose congénitale
- **Tableau VIII** : Liste des agents physiques ou chimiques considérés comme myélotoxique
- **Tableau IX** : Répartition des conditionnements selon l'étiologie
- **Tableau X** : Stade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte aigüe par organe
- **Tableau XI** : Grade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte aigüe
- **Tableau XII** : Signes cliniques de la GVHDc selon la NIH 2014



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	5
I. Matériel	6
II. Méthodologie	6
III. Critères d'inclusion	6
IV. Critères d'exclusion	6
V. Paramètres étudiés	6
1. Données cliniques	6
2. Données paracliniques	7
3. La stadification	7
4. Prise en charge thérapeutique	7
5. Evolution et suivi	7
VI. Considérations éthiques	8
VII. Analyse des données	8
VIII. Limites de notre étude	8
RÉSULTATS	9
I. Données épidémiologiques	10
1. Fréquence annuelle	10
2. Sexe	10
3. Age	11
4. Couverture médicale	12
5. Origine	12
6. Consanguinité	13
7. Scolarité	13
8. Statut vaccinal	13
II. Données cliniques :	14
1. Les antécédents personnels	14
2. Les antécédents familiaux	14
3. Délai de consultation	15
4. Mode de révélation	15
5. Les signes cliniques	16
III. Données paracliniques	17
1. NFS	17
2. Frottis sanguin	17
3. Myélogramme	17
4. Biopsie ostéomédullaire	18
5. Typage HLA	18

IV. Diagnostic de sévérité	19
V. Diagnostic étiologique	20
1. Hémoglobinurie paroxystique nocturne	20
2. Caryotype sanguin	20
3. Western blot de FANCD2	20
4. Diagnostic moléculaire	20
5. Bilan radiologique	21
6. Sérologies virales	21
VI. Etiologie :	21
VII. Prise en charge	22
1. Nombre de consultation/mois	22
2. Nombre d'hospitalisation	23
3. Modalités thérapeutiques	24
VIII. Suivi au long cours	27
1. Recul de suivi	27
2. Evolution clinique	27
3. Causes de décès	28
4. Evolution biologique	29
5. Complications	29
6. Qualité de vie des enfants	30
7. Qualité de vie des parents	30
8. Dépistage dans la fratrie	31
DISCUSSION	32
I. Données épidémiologiques	33
1. Fréquence	33
2. Répartition selon le Sexe	34
3. Répartition selon l'âge	34
4. Facteurs de risque	35
II. Données cliniques	38
1. Circonstances de découverte	38
2. Manifestations cliniques	39
III. Données paracliniques	44
1. Numération formule sanguine	44
2. Myélogramme	44
3. Biopsie ostéomédullaire	44
IV. Diagnostic de sévérité	45
V. Diagnostic étiologique	46
1. Test de cassures chromosomiques	46
2. Sérologies virales	47
3. Biologie moléculaire	48

4. Hémoglobinurie paroxystique nocturne	49
5. Bilan radiologique	50
VI. Les étiologies	55
1. Aplasie médullaire constitutionnelle	55
2. Aplasie médullaire acquise	63
3. Aplasie médullaire idiopathique	65
VII. Prise en charge	67
1. Traitement symptomatique	67
2. Traitement immunosuppresseur	69
3. Greffe de cellules souches hématopoïétique :	74
VIII. Suivi	87
1. Rythme des consultations	87
2. Suivi post transfusionnel	87
3. Surveillance du traitement par ciclosporine	88
4. Surveillance hématologique à long terme	88
5. Surveillance particulière des patients atteints de la maladie de Fanconi	88
IX . Evolution	89
1. Favorable	89
2. Complications	90
3. Décès	91
X . Pronostic	92
1. Facteurs pronostiques	92
2. Qualité de vie	93
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	94
RÉSUMÉS	97
ANNEXES	104
BIBLIOGRAPHIE	112



INTRODUCTION



L'aplasie médullaire de l'enfant (AM) est une pathologie hématologique rare, elle est définie comme l'appauvrissement du tissu myéloïde attribué à une raréfaction des cellules souches et/ou une diminution de leur capacité de renouvellement ou de prolifération et de différenciation en précurseurs de chaque lignée hématopoïétique (1).

C'est une maladie rare dont l'incidence est de moins de dix cas par million et par an, ce qui représente vingt fois moins que le myélome multiple et dix fois moins que les leucémies aiguës (2). L'AM est plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique, l'incidence est de l'ordre de 2 cas par million d'habitants par an actuellement en Europe (2). Elle atteint 1.5 en France (3), 5 en Thaïlande (4), 3-7 en Chine (5). En Afrique, les données épidémiologiques chez l'enfant, sont rares et souvent monocentriques, ne reflétant pas l'incidence réelle de l'AM.

Le diagnostic de l'aplasie médullaire repose sur deux techniques essentiels combinées ou non : la biopsie ostéomédullaire et le myélogramme.

Il peut s'agir d'une cause intrinsèque génétique dans les AM constitutionnelles ou d'une cause extrinsèque ou environnementale dans les AM acquises ou d'une cause idiopathique. Qu'elle que soit l'étiologie, elle est passée d'une pathologie fatale à une maladie dont le pronostic est radicalement transformé par les avancées thérapeutiques.

Ce parcours historique se segmente en plusieurs révolutions thérapeutiques :

En phase pré-moderne (début du XX^e siècle – années 1950), le diagnostic basé sur la clinique et l'hémogramme révélant une pancytopenie, était confirmé par la ponction sternale. La prise en charge était palliative (transfusions, antibiotiques) et la mortalité était extrêmement élevée (6).

La première révolution curative survient avec l'avènement de la greffe de moelle osseuse à partir des années 1970. La découverte du système HLA a permis des greffes réussies à partir de donneurs familiaux HLA-identiques, établissant ce traitement comme le gold standard curatif (6).

La deuxième révolution (années 1980-2000) fut la compréhension de la physiopathologie immune de l'AM acquise et l'introduction de l'immunosuppression par sérum anti-lymphocytaire associée à la ciclosporine. Ce traitement est devenu le standard pour les patients sans donneur familial compatible. Parallèlement, les sources de cellules souches se sont diversifiées (sang de cordon, donneurs non apparentés) (6).

La période moderne (années 2000 à aujourd'hui) est marquée par une médecine de précision. Le diagnostic s'affine par le séquençage génétique, et la recherche de clone HPN par cytométrie en flux (6).

Cependant, cette amélioration pronostique s'accompagne de nouveaux défis. Ceux-ci concernent principalement l'atténuation des séquelles à long terme des traitements immunosuppresseurs, l'optimisation des greffes à partir de donneurs alternatifs (non-apparentés, sang de cordon) et le développement de thérapies géniques susceptibles d'offrir un remède potentiel aux formes constitutionnelles (6).

C'est dans ce contexte d'optimisation des pratiques que s'inscrit l'intérêt principal de notre travail. Notre étude se propose de décrire d'une manière exhaustive les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des enfants atteints d'aplasie médullaire pris en charge au sein du service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (SHOP) du CHU Mohammed VI de Marrakech.

En dressant un état des lieux précis de notre pratique clinique, nous visons à évaluer notre adéquation aux standards internationaux et à identifier les spécificités de notre population.

Pour atteindre cet objectif principal, notre travail poursuivra plusieurs objectifs secondaires :

1. Identifier et rapporter les difficultés rencontrées dans le diagnostic étiologique de cette pathologie dans notre contexte socio-économique.
2. Démontrer l'intérêt pronostique et la valeur ajoutée de l'introduction systématique de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans le bilan initial et le suivi des aplasies médullaires, afin de dépister précocement les clones anormaux et les évolutions myélodysplasiques.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Matériel :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive regroupant 52 cas d'aplasie médullaire chez des enfants pris en charge sur une période allant de janvier 2013 au décembre 2024 au SHOP de Marrakech.

II. Méthodologie :

La collecte des données s'est faite sur dossier après établissement d'une fiche d'exploitation (voir annexe) tout en garantissant l'anonymat des patients et la confidentialité des données. Nous avons eu recours aux documents suivants :

- Le registre hospitalier du SHOP du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Les dossiers médicaux du SHOP du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Le système d'information « HOSIX », pour retracer l'historique des consultations, les hospitalisations, les différentes explorations biologiques, et radiologiques réalisées.
- Le contact des parents des enfants inclus dans cette étude.

III. Critères d'inclusion :

Tous les enfants âgés de moins de 15ans au moment du diagnostic et dont le diagnostic d'aplasie médullaire a été confirmé par biopsie ostéomédullaire.

IV. Critères d'exclusion :

- Dossiers médicaux incomplets
- Dossiers des enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.

V. Paramètres étudiés :

1. Données cliniques :

On a analysé, l'âge au diagnostic, le sexe, les antécédents médicaux, la consanguinité, le délai avant la consultation, la symptomatologie clinique, et les signes physiques.

2. Données paracliniques :

Pour le diagnostic positif et pour le bilan étiologique : NFS, myélogramme, biopsie ostéomédullaire, caryotype médullaire, typage HLA ; ainsi que le bilan de suivi.

3. La stadification :

La stadification a été basée sur la classification de Camitta et L'EBMT (European society for Blood and Marrow transplantation) ; L'aplasie est dite sévère selon l'Index de Camitta, si à la biopsie ostéo-médullaire, la richesse médullaire est $< 30\%$ de cellules hématopoïétiques et si en périphérie on retrouve au moins 2 des critères suivants :

- Une thrombopénie < 20 G/L
- Une neutropénie $< 0,5$ G/L
- Une réticulocytopenie < 60 G/L (sur automate, qui diffère du seuil classiquement retenu de 20 G/L en lecture manuelle)

L'EBMT distingue les aplasies très sévères qui ont des critères identiques à ceux de l'aplasie sévère mais avec une neutropénie $< 0,2$ G/L.

4. Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge comporte : traitement symptomatique, traitement immunosuppresseur et greffe de cellules souches hématopoïétiques.

5. Evolution et suivi :

L'analyse a porté sur la rémission complète, la bonne réponse partielle ou la mauvaise réponse partielle, ou la non réponse après traitement immunosuppresseur ; le décès ou la transformation vers une leucémie ou un syndrome myélodysplasique.

Tableau I : Définitions de la réponse hématologique après IST (7)

Rémission complète (RC) :	Tous les critères ci-dessous doivent être remplis : <ul style="list-style-type: none">• Neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$• Hémoglobine \geq valeur seuil ajustée en fonction de l'âge :<ul style="list-style-type: none">0,5 – 2 ans : 10,5 g/dl2–14 ans : 11,5 g/dl15–18 ans : 12,0 g/dl (filles), 13,0 g/dl (garçons)• Plaquettes $\geq 150 \times 10^9/l$.
Bonne réponse partielle (BRP) :	Tous les critères ci-dessous doivent être remplis : <ul style="list-style-type: none">• Pas de transfusion de PLQ ni CG• Hémoglobine auto-entretenu $\geq 6,0$ g/dl• Plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$• Neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Mauvaise réponse partielle (PPR) :	Tous les critères ci-dessous doivent être remplis : <ul style="list-style-type: none">• Pas de transfusion de PLQ ni CG• Hémoglobine auto-entretenu $\geq 6,0$ g/dl• Plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$• Neutrophiles $\geq 0,5 \times 10^9/l$
Non-réponse (NR) :	Ni la RP ni la RC ne sont atteintes.

VI. Considérations éthiques :

Les informations recueillies à partir des dossiers médicaux des patients sont restées confidentielles.

VII. Analyse des données :

Les données ont été saisies et analysées par Word 2019 et Excel 2019.

VIII. Limites de notre étude :

La principale limite de ce travail réside dans les lacunes documentaires du suivi rétrospectif, source de biais potentiels qui limitent la portée des conclusions concernant l'évolution à long terme des patients. Malgré ces contraintes, nos données offrent un éclairage précieux sur l'aplasie médullaire dans notre contexte et soulignent la nécessité d'en améliorer la qualité de prise en charge.



RÉSULTATS



I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence annuelle :

Entre janvier 2013 et décembre 2024, 52 cas d'aplasie médullaire ont été diagnostiqués au SHOPM, soit une moyenne de 5 cas par an.

Tableau II : répartition selon la fréquence annuelle

Année	Nombre de patient
2013	6
2014	8
2015	6
2016	0
2017	0
2018	2
2019	4
2020	5
2021	5
2022	6
2023	4
2024	6

2. Sexe :

L'étude était composée de 52 patients, avec une prédominance féminine (60 %) par rapport aux garçons (40 %), et un sexe ratio de 0,66.

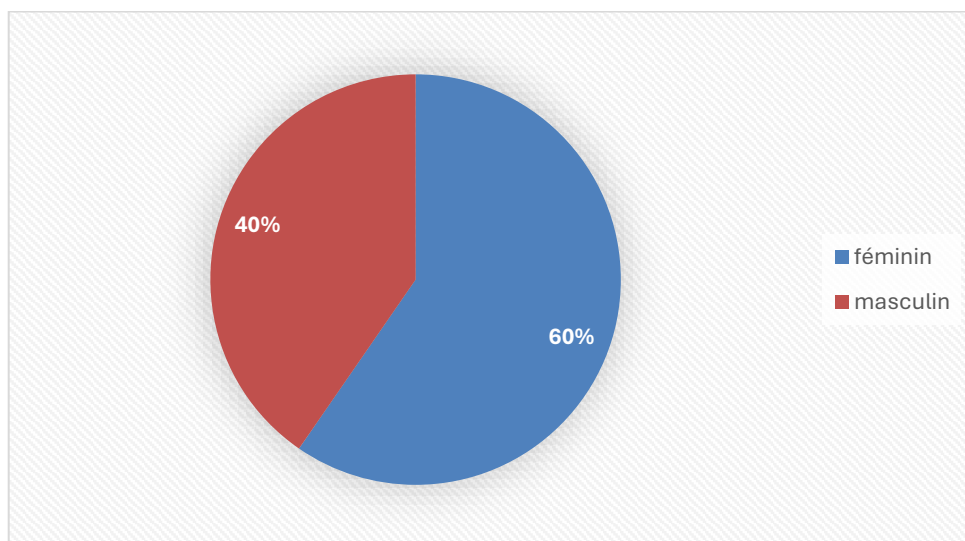


Figure 1 : Répartition selon le sexe

3. Age :

L'âge de nos patients variait de 5 mois à 14 ans, avec un âge moyen de 7,4 ans.

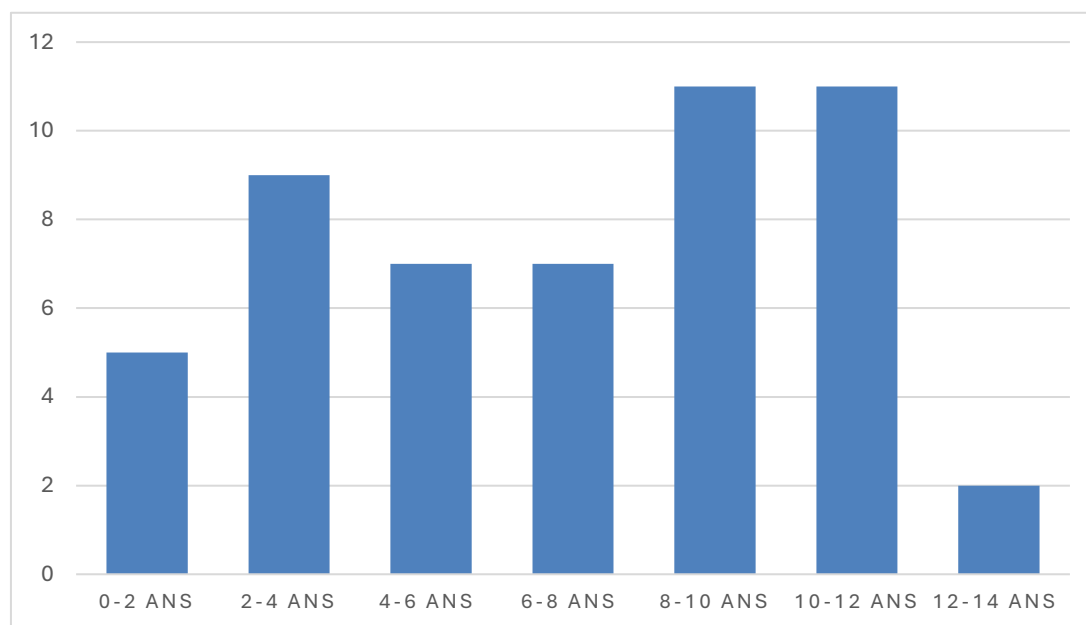


Figure 2 : Répartition par tranche d'âge

4. Couverture médicale :

Dans notre série, trente-neuf patients étaient couverts par un régime d'assurance médicale : vingt-sept par le RAMED, sept par la CNSS, trois par l'AMO, un par le FAR et un par une mutuelle privée (AXA).

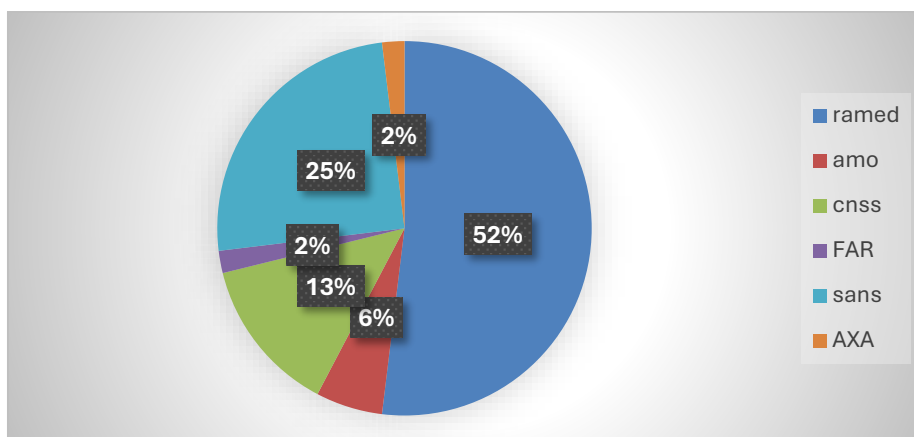


Figure 3 : Répartition selon la couverture médicale

5. Origine :

L'origine démographique la plus fréquente était la région Marrakech-Safi, représentant 46% des patients (n=24). Par ailleurs, 44 % des patients (n=23) de l'ensemble de l'étude étaient d'origine rurale.

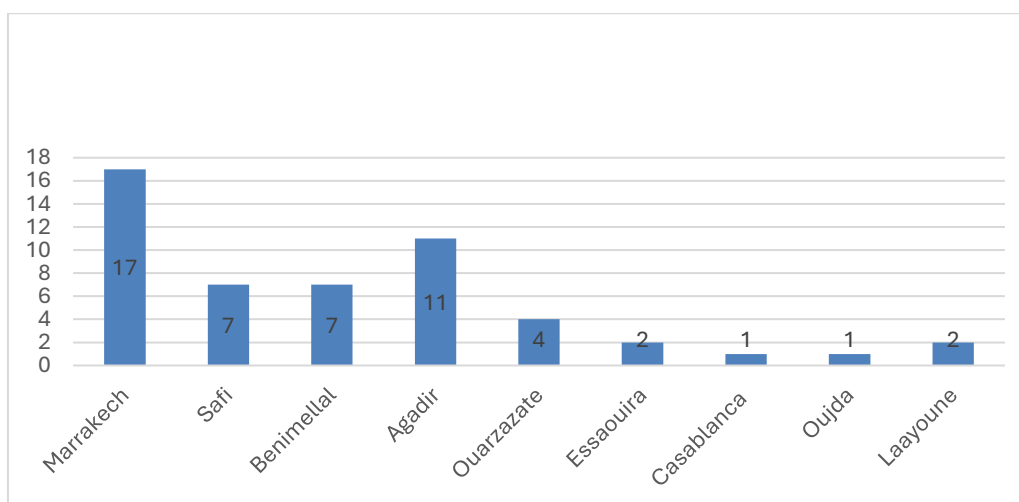


Figure 4 : Répartition selon les régions

6. Consanguinité :

La consanguinité a été retrouvée chez 43 % (n=22) de l'ensemble des patients de notre étude, et chez 63 % (n=7) des patients suivis pour AF.

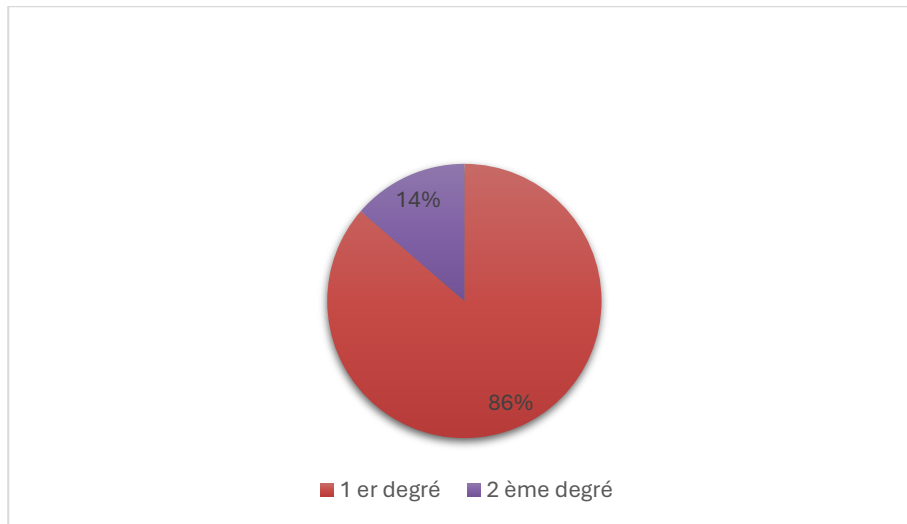


Figure 5 : Répartition selon la consanguinité

7. Scolarité :

L'évolution de la maladie a contraint trois des neuf patients d'âge scolaire que nous suivons actuellement au service à interrompre leur scolarité.

8. Statut vaccinal :

Tous les patients sont bien vaccinés selon le PNI

II. Données cliniques :

1. Les antécédents personnels :

- Quatre cas d'hépatite aigue : deux cas d'étiologie indéterminée, un cas d'hépatite auto-immune et un cas d'hépatite virale A.
- Deux cas de RCIU
- Un cas de syndrome de WISKOTT ALDRICH
- Un cas de syndrome de STRUG WEBER

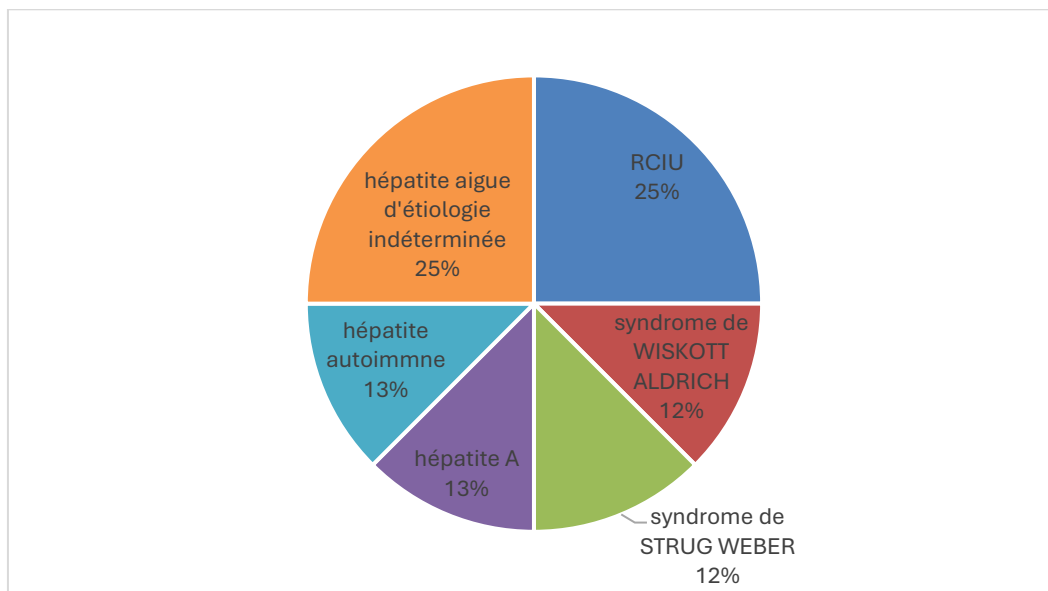


Figure 6 : Répartition selon les antécédents médicaux

2. Les Antécédents familiaux :

- Deux cas ont un frère suivi pour aplasie médullaire constitutionnelle
- Trois cas rapportent un décès dans la fratrie (deux cas sur AM)

3. Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques et l'admission dans notre formation a varié entre 15 jours et 3 ans avec une médiane de 1 mois.

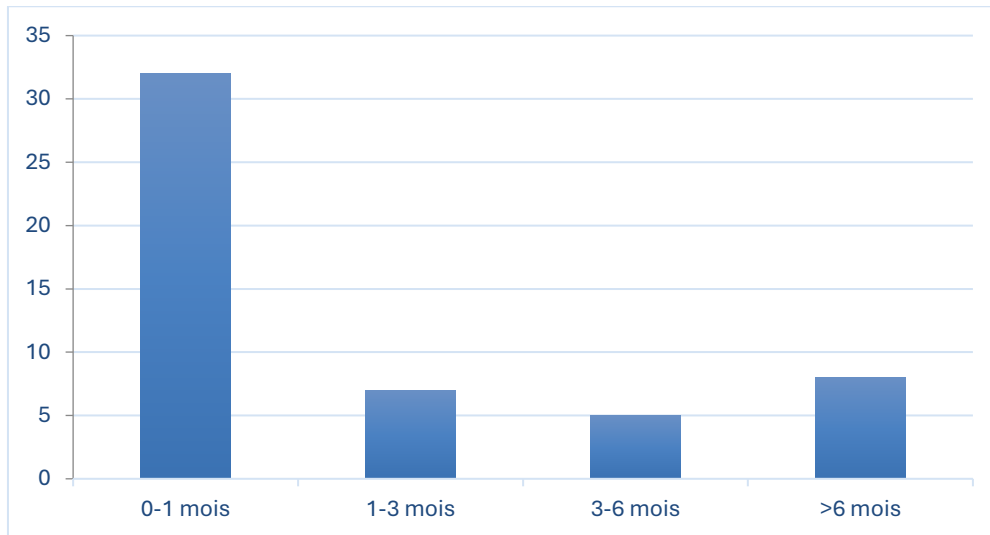


Figure 7 : Répartition selon le délai de consultation

4. Mode de révélation :

Le mode de révélation le plus fréquent était le syndrome anémique.

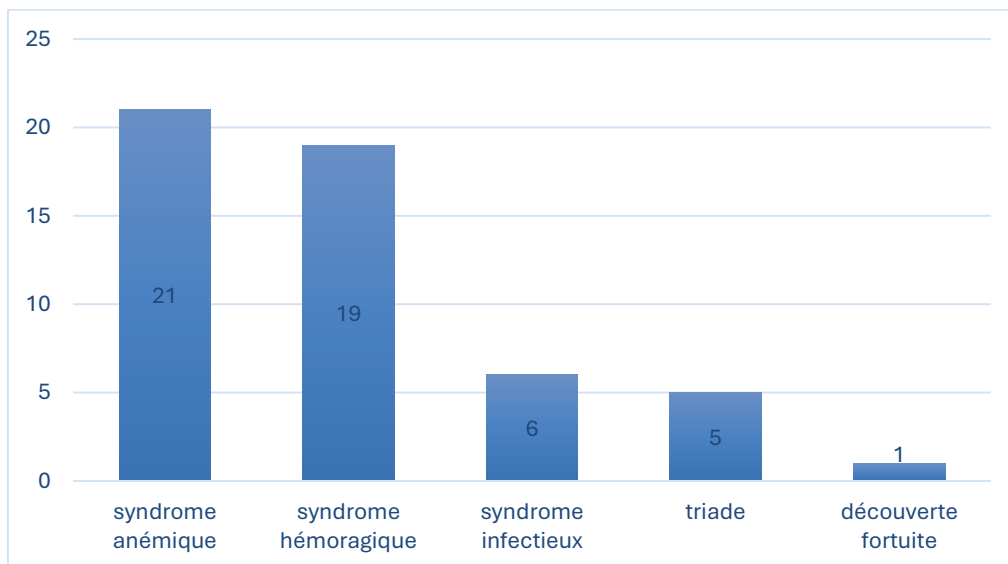


Figure 8 : Répartition selon le mode de révélation

5. Les signes cliniques :

L'examen clinique a révélé les éléments suivants :

- Un retard staturo-pondéral chez six patients.
- Des taches café au lait chez deux patients.
- Un syndrome dysmorphique chez huit patients, associant microcéphalie, microphthalmie et pseudo-hypertélorisme.
- Des malformations chez cinq patients, incluant : luxation congénitale de la hanche, fente labio-palatine, syndactylie et clinodactylie.
- Des anomalies unguéales et muqueuses chez un patient, comprenant des ongles dystrophiques au niveau des mains et des pieds, ainsi qu'une leucoplasie buccale.



Figure 9 : Taches café au lait (8)



Figure10 : Ongles dystrophiques (9)

III. Données paracliniques :

1. NFS :

La pancytopénie a été observée chez 75 % des patients, la bicytopenie chez 23 % et une thrombopénie isolée chez 2 %.

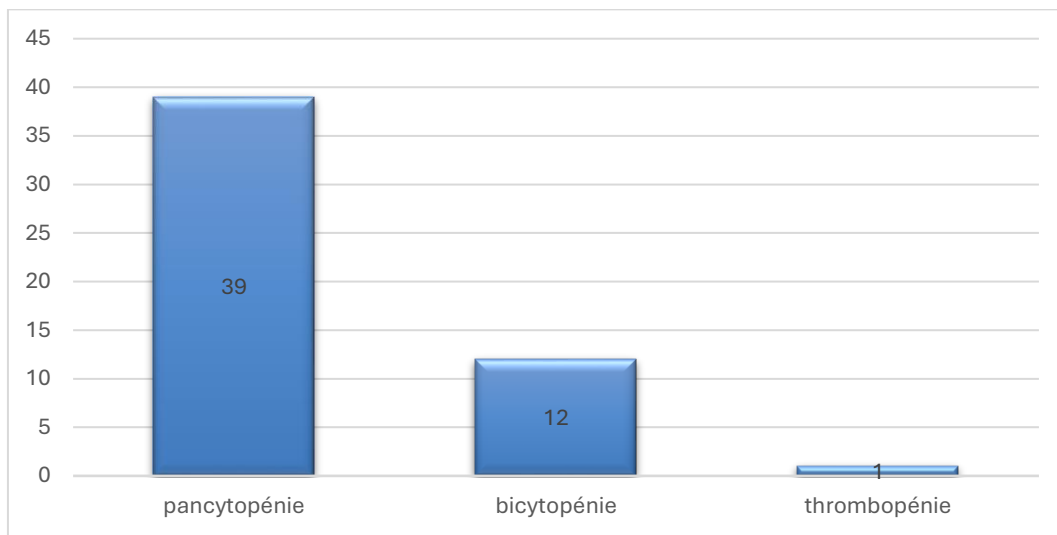


Figure 11 : Répartition selon NFS

2. Frottis sanguin :

Le frottis sanguin a montré dans tous les cas un aspect d'anisocytose et de poikilocytose sans cellule jeune ni atypique.

3. Myélogramme :

Le myélogramme a montré 60% d'aspect de moelle pauvre, 36% de moelle désertique et 4% de dysmyélopoïèse.

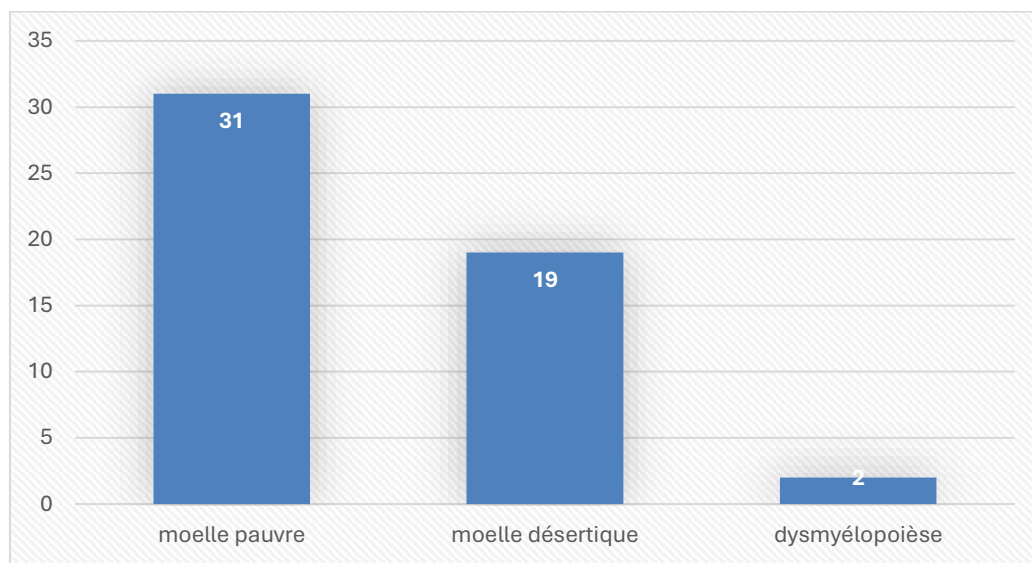


Figure 12 : Répartition selon le myélogramme

4. Biopsie ostéomédullaire :

La BOM a montré 56% d'aspect de moelle aplasique et 44% de moelle hypoplasique.

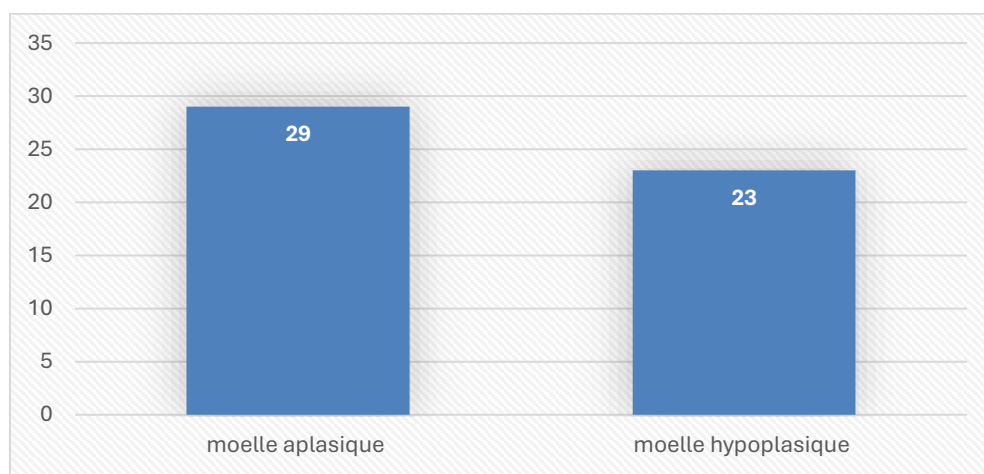


Figure 13 : Répartition selon la biopsie ostéomédullaire

5. Typage HLA :

Le typage HLA a été demandé chez vingt patients dont 45% avaient des résultats compatibles, tandis que 55% avaient des résultats non compatibles.

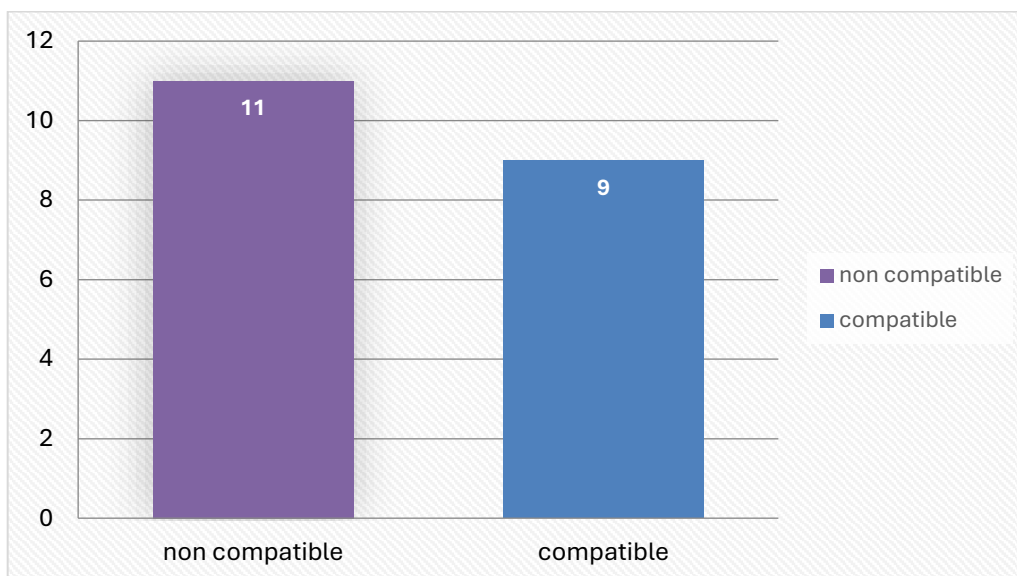


Figure 14 : Répartition selon le typage HLA

IV. Diagnostic de sévérité :

L'aplasie médullaire était classée sévère dans 54% des cas, modérée dans 40% des cas, et très sévère dans 6% des cas.

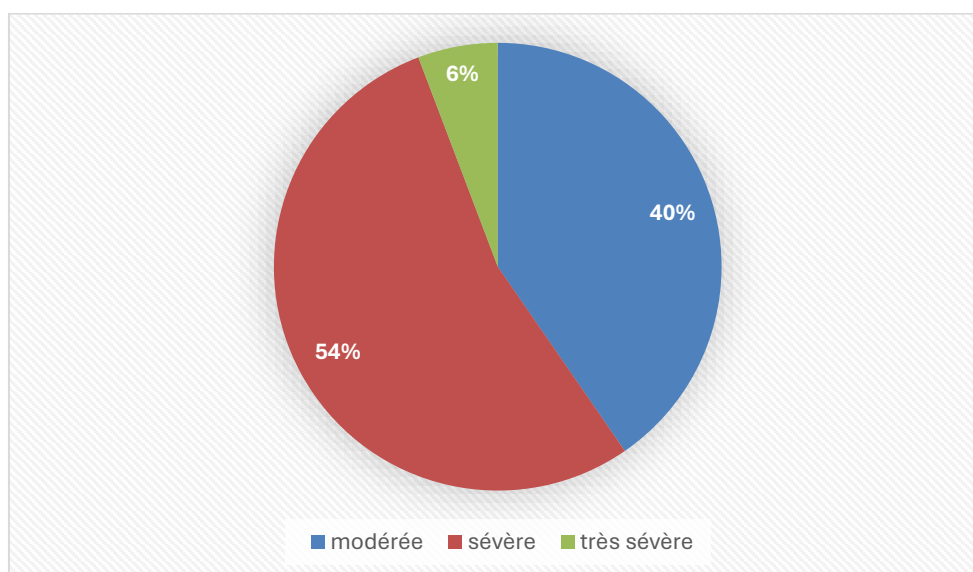


Figure 15 : Répartition selon la classification de Camitta

V. Diagnostic étiologique :

1. Hémoglobinurie paroxystique nocturne :

La recherche initiale d'HPN n'a été réalisée que chez deux patients et les résultats se sont révélés négatifs.

2. Caryotype sanguin :

Le test de cassure chromosomique a été demandé chez tous les patients sauf les formes acquises évidentes, mais il n'a été réalisé que chez trente-trois patients à cause de difficultés financières ou logistiques, révélant dix cas positifs confirmant AF.

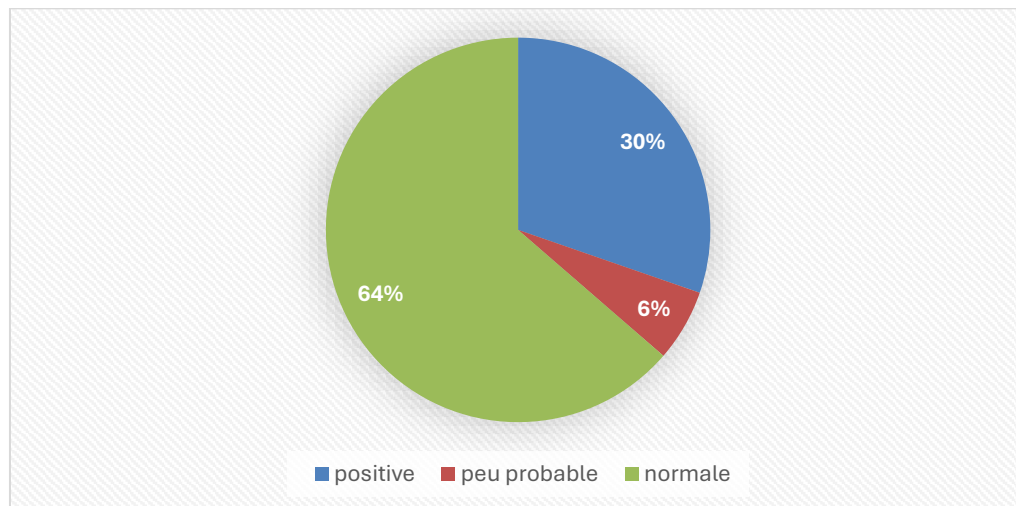


Figure 16 : Répartition selon le test de cassure chromosomique

3. Western blot de FANCD2 :

Le test de Western blot de FANCD2 n'a été réalisé chez aucun patient.

4. Diagnostic moléculaire :

L'analyse par biologie moléculaire n'a été réalisée chez aucun patient.

5. Bilan radiologique :

Le bilan radiologique comprenant la radio standard des membres, la radio thorax, écho abdominale, et ETT a été fait chez trente-neuf patients. Il s'est révélé normal dans 82% des cas. Et il a montré dans 8% des cas :

- Une communication interventriculaire (CIV) chez un patient.
- Des malformations rénales (2cas de rein ectopique, 1 cas de néphromégalie sur rein unique, 1 cas de rein ptosé, et 1 cas de rein en fer à cheval).
- Des anomalies squelettiques (2 cas de luxation congénitale de la hanche, 1 cas de syndactylie, et 1 cas de clinodactylie).

6. Sérologies virales :

La recherche d'une infection virale concomitante ou ancienne était réalisée chez tous les patients. Elle consistait à rechercher une hépatite virale, une infection HIV, une infection à Parvovirus B19, une infection à EBV ou une infection à toxoplasmose.

Dans notre série, une infection aiguë au VHA a été identifiée dans un seul cas, et huit patients présentaient des marqueurs sérologiques d'infection ancienne (VHA, CMV, TOXO, EBV).

VI. Etiologie :

La répartition étiologique dans notre série était la suivante : idiopathique 65 % (n=34), constitutionnelle 25 % (n=13) et acquise 10 % (n=5). Parmi les formes constitutionnelles (n=13), l'anémie de Fanconi en représentait 84% (n=11), l'amégacaryocytose congénitale était suspectée sur des bases cliniques dans les 8 % (n=1), et une téloméropathie était suspectée sur des bases cliniques dans les 8 % restants (n=1).

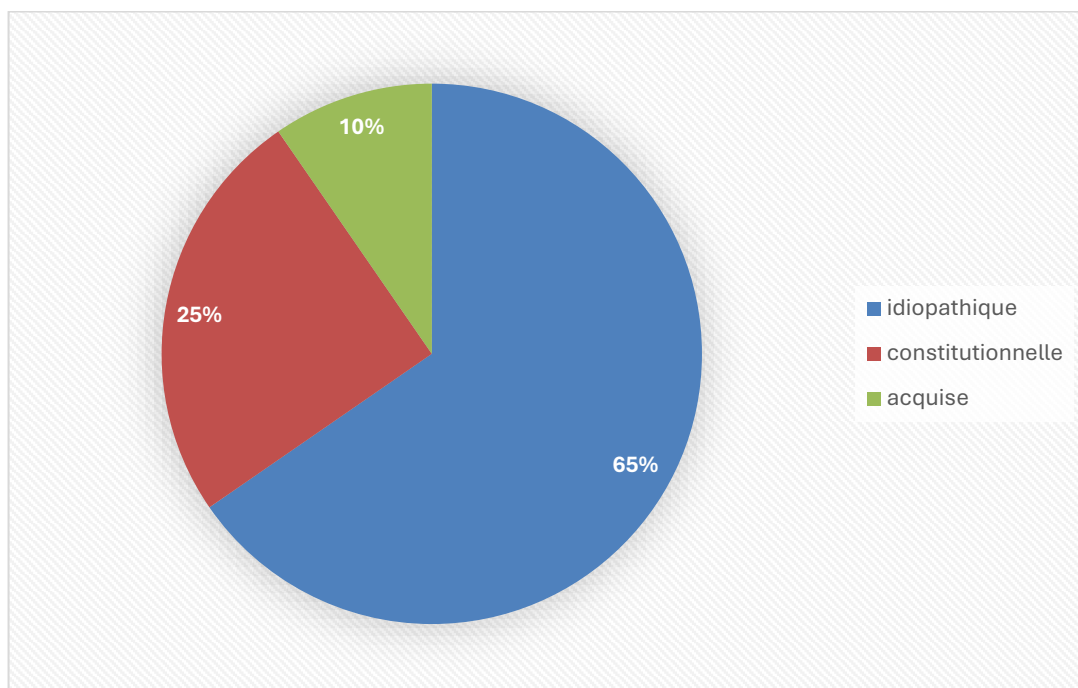


Figure 17 : Répartition selon le diagnostic étiologique

VII. Prise en charge :

1. Nombre de consultation/mois :

La majorité des patients (90 %) ont bénéficié d'un suivi régulier en consultation d'hémato-oncologie pédiatrique, avec une fréquence moyenne de toutes les quatre semaines. En revanche, 10 % ne se présentent pas à leurs rendez-vous pour des raisons d'inaccessibilité géographique ou de difficultés socio-économiques. Le suivi de ces derniers est assuré en collaboration avec les centres hospitaliers périphériques de leurs régions.

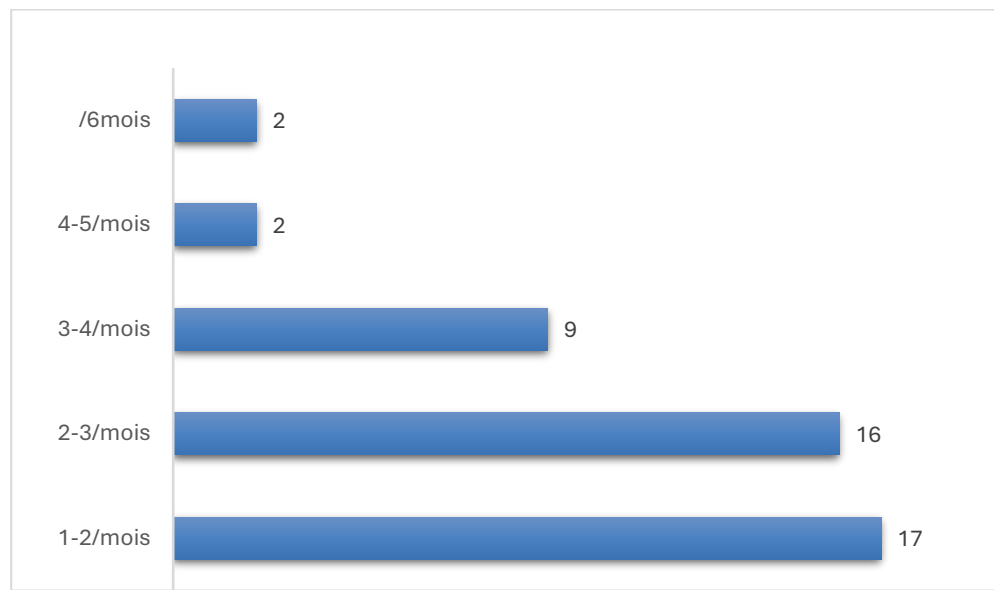


Figure 18 : Répartition selon le nombre de consultation/mois

2. Nombre d'hospitalisation :

Vingt patients, soit 39 % des cas, ont développé des complications aiguës liées à leur insuffisance médullaire. Ces complications ont nécessité entre une et cinq hospitalisations pour les motifs suivants :

- **Complications hémorragiques** : hématomèse de grande abondance, hémorragie rétinienne, hématomes intracérébraux.
- **Complications infectieuses** : pleuropneumopathie, neutropénie fébrile, zona, varicelle, herpès, plastron appendiculaire, cellulite faciale, ostéomyélite.

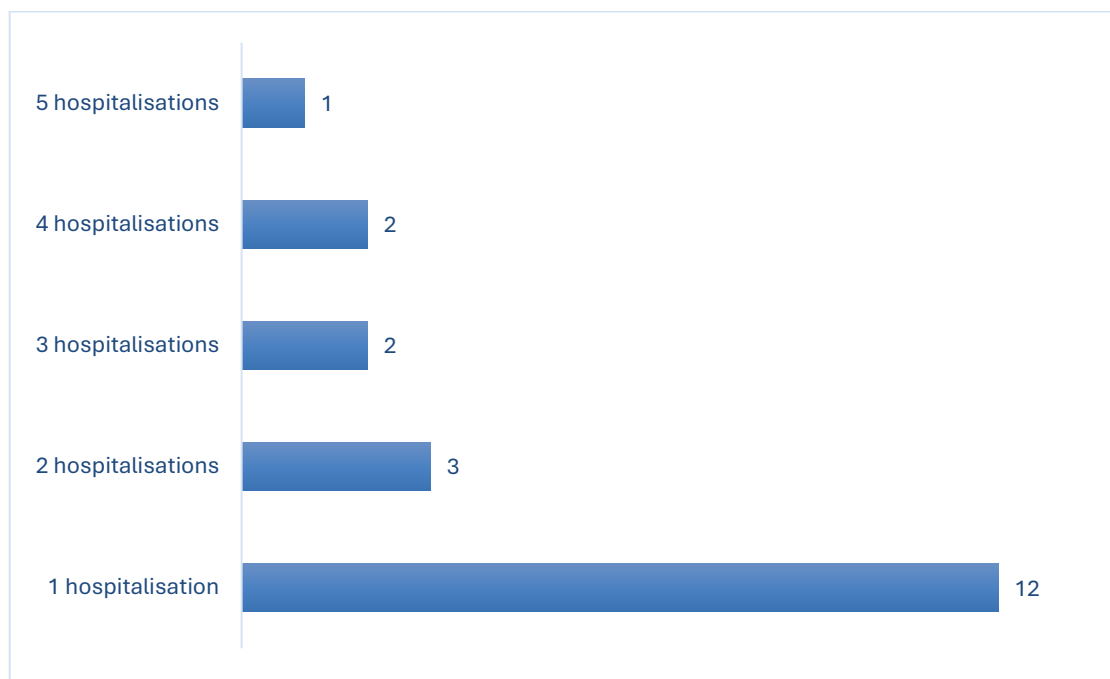


Figure 19 : Répartition selon le nombre d'hospitalisation

3. Modalités thérapeutiques :

Dans notre série, la majorité des patients 70% (n=35) ont reçu un traitement symptomatique seul, tandis que 22% (n=11) ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur et seulement 8% (n=4) ont pu être traités par la greffe des cellules souches hématopoïétiques.

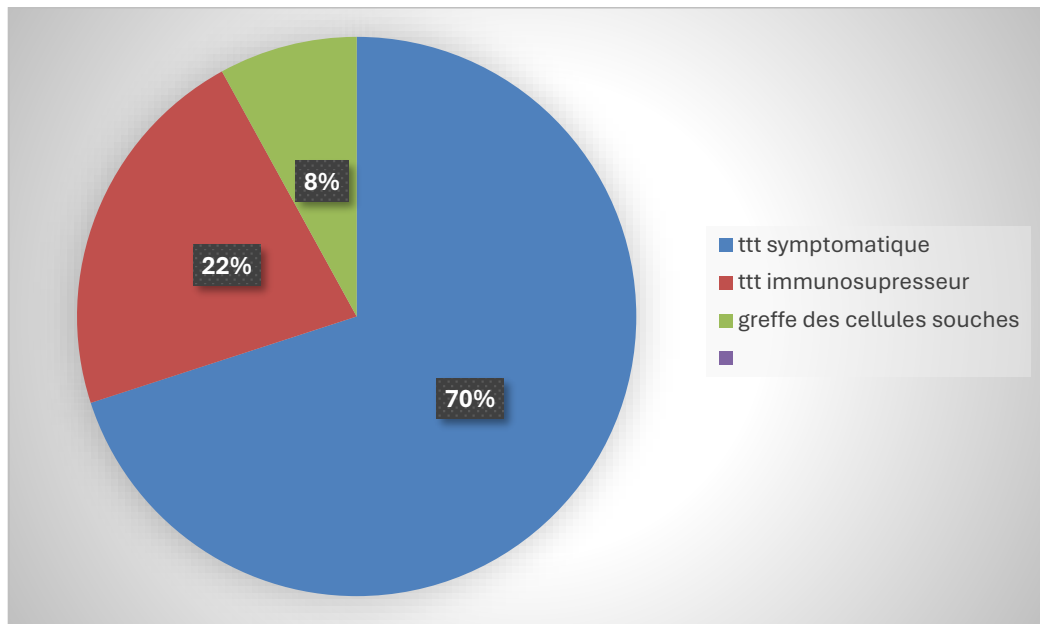


Figure 20 : Répartition selon les moyens thérapeutiques

3.1 Rythme transfusionnel :

Les patients sont polytransfusés en vue de programmation de greffe et reçoivent en moyenne chaque mois, des culots globulaires phénotypés, déleucocytés, et irradiés.

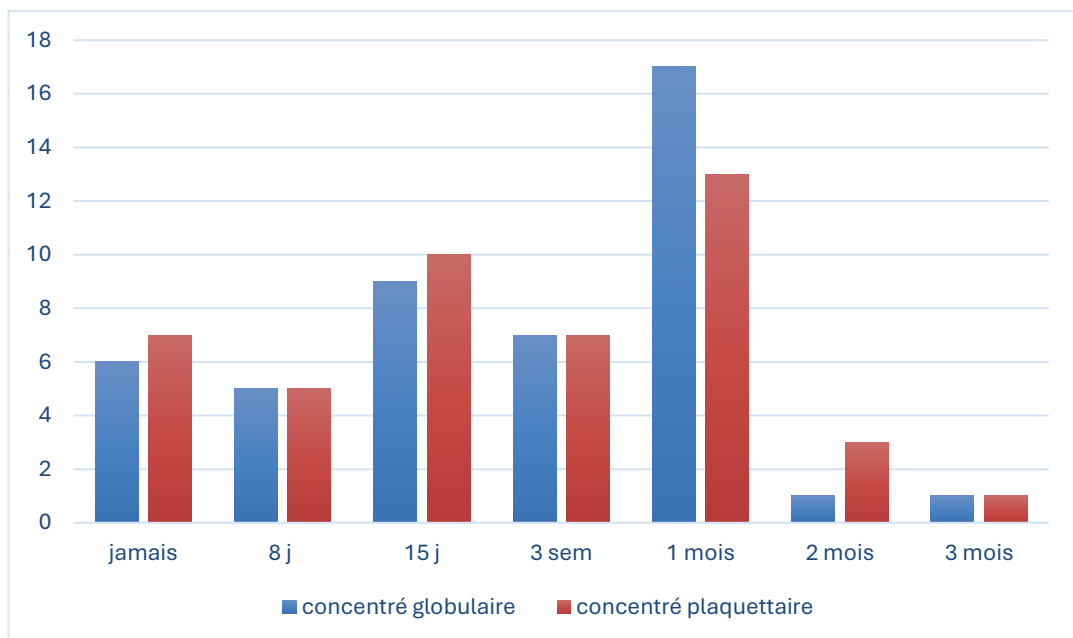


Figure 21 : Répartition selon le rythme transfusionnel

3.2 Les immunosuppresseurs :

Onze patients ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur répartis comme suit :

Tableau III : répartition selon le traitement immunosuppresseur

	SAL+ Ciclosporine	Ciclosporine	Androgène	Ciclosporine + eltrombopag	SAL+ Ciclosporine + eltrombopag
Nombre	1	7	1	1	1
Évolution après 6 mois de traitement	Non réponse hématologique	Non réponse hématologique sauf 1 seul cas de rémission complète	Non réponse hématologique et Transformation ultérieure en LAM	Non réponse hématologique	Non réponse hématologique

3.3 Greffe allogénique :

Sur les vingt patients dont la greffe a été indiquée, 4 patients seulement en ont pu bénéficier :

- Une patiente de 12 ans suivie pour AM idiopathique très sévère a été greffée dans notre centre en 2013 après sept mois du diagnostic initial, elle est décédée à J8 post-greffe d'un choc septique.
- Un patient de 8 ans suivi pour AM idiopathique sévère a été greffé dans notre centre en 2014 après neuf mois du diagnostic initial, il est décédé à J80 post-greffe d'une GVHD aigue.
- Un patient de 16 ans suivi pour AM idiopathique sévère a été greffé dans l'hôpital Cheikh Khalifa de Casablanca en 2024 après deux ans du diagnostic initial. Son suivi est en cours, sans récurrence ni GVHD documenté à ce jour.

- Une patiente de 3 ans suivie pour AM idiopathique très sévère a été greffée en Italie en 2024 après un an du diagnostic initial. Elle a nécessité deux allogreffes, la seconde ayant été réalisée il y a six mois suite à l'échec de prise du premier greffon.

VIII. Suivi au long cours :

1. Recul de suivi :

La durée médiane de suivi était de 1an, avec des extrêmes allant de 1 mois à 13 ans.

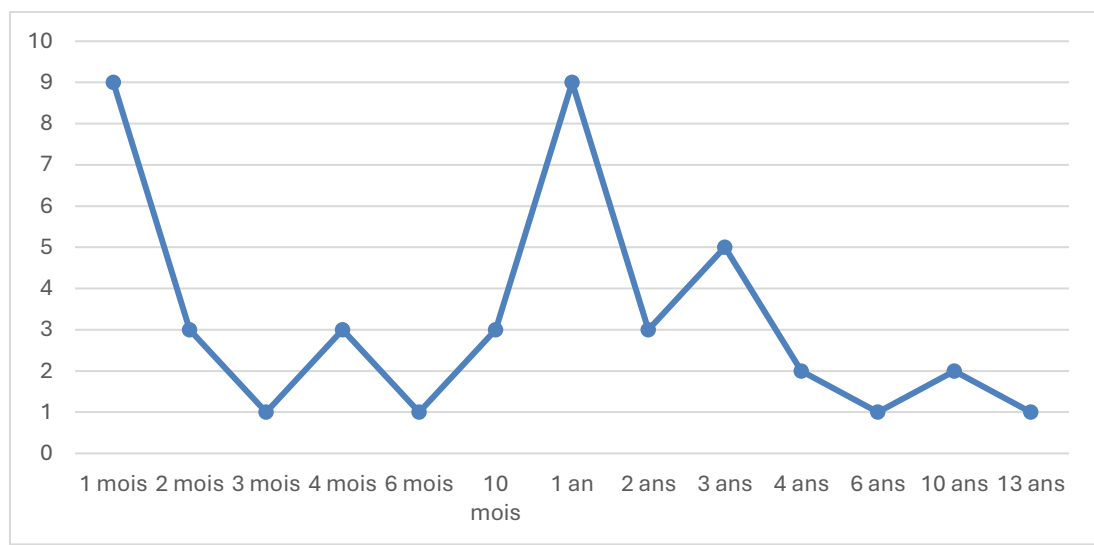


Figure 22 : Répartition selon le recul de suivi

2. Evolution clinique :

L'évolution a été marquée par le décès de vingt-quatre patients. Parmi les survivants, quatre ont obtenu une rémission complète, deux ont obtenu une bonne réponse partielle et quatorze n'ont pas répondu au traitement. Par ailleurs, huit patients ont été classés comme perdus de vue, ayant manqué leurs rendez-vous de suivi depuis plus de deux ans, et tous étant injoignables par téléphone.

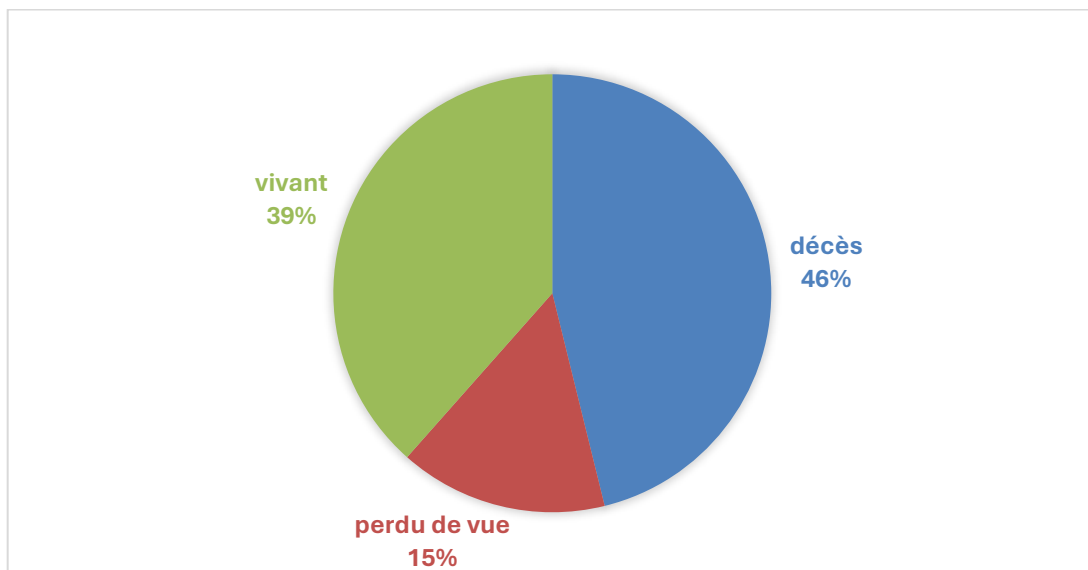


Figure 23 : Répartition selon l'évolution clinique

3. Causes de décès :

Dans notre série, le syndrome hémorragique était la principale cause de décès dans huit cas (40 %), suivi du syndrome infectieux dans cinq cas (25 %).

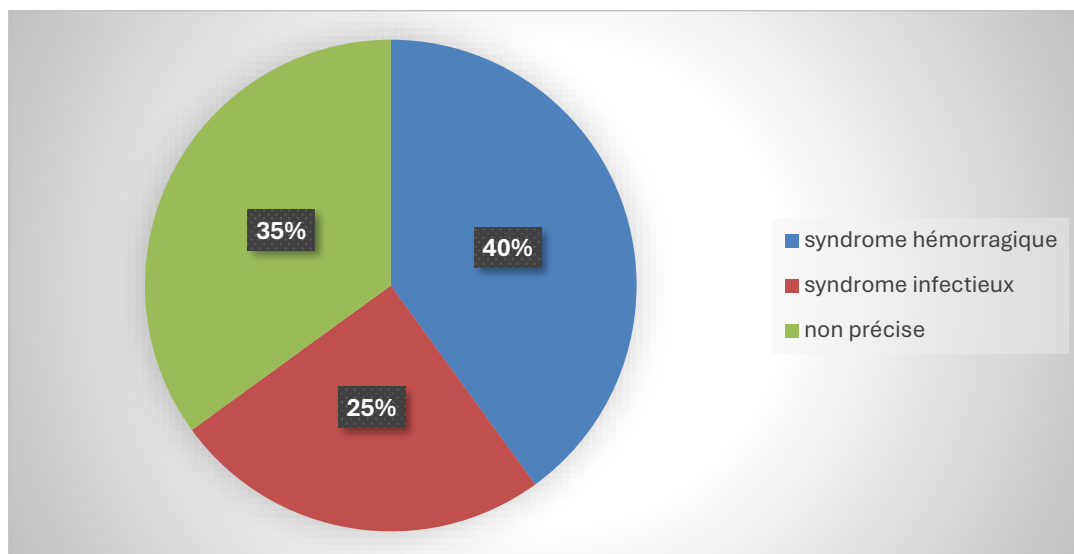


Figure 24 : Répartition selon la cause de décès

4. Evolution biologique :

L'évolution de l'hémogramme a été marquée par une cytopénie profonde touchant les trois lignées sanguines :

- **Hémoglobine** : Le taux minimal observé était de 4 g/dL, avec une moyenne de 5 g/dL dans la série. Chez le patient greffé, l'anémie s'est corrigée avec un taux d'Hb stabilisé autour de 16 g/dL.
- **Plaquettes** : Un nadir de 1000/mm³ a été enregistré. Une thrombopénie isolée a été observée chez deux patients. Chez le patient greffé, la thrombocytopénie s'est corrigée, avec un taux plaquettaire d'environ 160 000/mm³.
- **Globules blancs** : Le taux minimal de leucocytes était de 200/mm³, pour une moyenne de 2000/mm³ dans la cohorte. Le patient greffé a présenté une correction de la leucopénie, avec un taux de GB d'environ 3700/mm³

5. Complications :

5.1 En rapport avec la transfusion :

Quarante-trois patients, soit 82 % des cas, ont reçu des transfusions régulières. Parmi eux, onze (25 %) ont développé une surcharge martiale post-transfusionnelle, avec une ferritinémie comprise entre 1200 et 4500 ng/mL.

5.2 En rapport avec l'insuffisance médullaire :

Deux patients ont développé une cécité à cause d'une hémorragie rétinienne

5.3 En rapport avec l'évolution de la maladie :

Notre série a rapporté trois cas de transformation en leucémie aiguë myéloïde :

- Le premier cas concerne un patient suivi pour une anémie de Fanconi sévère sous traitement symptomatique, ayant développé une LAM-5 dans un délai de trois ans après le diagnostic initial.

- Le deuxième cas était un patient suivi pour une anémie de Fanconi modérée, traité par immunosuppresseurs, chez qui une LAM-0 est apparue après un délai de quatre ans.
- Le troisième cas était un patient suivi pour une AM idiopathique sévère sous traitement symptomatique, ayant présenté une transformation en LAM-0 après un intervalle de six ans.

6. Qualité de vie des enfants :

L'évaluation de la qualité de vie des patients, rapportés par leurs familles, a révélé les constats suivants :

- **État général** : Trois enfants étaient décrits comme étant en bon état général.
- **Symptômes physiques** : Cinq enfants souffrent d'une fatigue chronique.
- **Santé psychologique** : Sept enfants présentent des signes de souffrance psychique, incluant une humeur dépressive, une faible estime de soi, et un isolement social.
- **Scolarité** : Deux enfants présentent un retard scolaire par rapport à leurs camarades.

7. Qualité de vie des parents :

L'évaluation de l'impact psychosocial a mis en lumière plusieurs réalités vécues par les familles :

- **Soutien psychologique** : Quatre familles ont fait état d'un bon ajustement psychologique grâce à la stabilité de la maladie de leurs enfants.
- **Difficultés financières** : Six familles ont rapporté des difficultés financières liées à la prise en charge de la maladie.
- **Souffrance psychique** : Deux familles ont rapporté un sentiment d'impuissance
Deux familles ont rapporté un sentiment de culpabilité
- **Anxiété face à l'avenir** : Trois familles ont exprimé une peur persistante de la rechute.

8. Dépistage dans la fratrie :

Sur les dix patients suivis pour une maladie de Fanconi, six ont bénéficié d'un dépistage dans leur fratrie, ce qui a révélé deux cas de Fanconi dans leurs fratries.


DISCUSSION


I. Données épidémiologiques :

L'aplasie médullaire est une maladie rare chez l'enfant, touchant principalement les grands enfants et les adolescents, avec une incidence annuelle estimée à environ 2 cas par million. Bien que sa cause reste souvent idiopathique, son pronostic s'est considérablement amélioré grâce aux traitements immunosuppresseurs et aux greffes de cellules souches hématopoïétiques (6).

1. Fréquence :

Dans la littérature, les anciennes études indiquent que l'incidence de l'aplasie médullaire, tous âges confondus, est estimée entre 1,5 et 25 cas par million d'habitants et par an (2). Cependant, les études récentes imposant la pratique de la biopsie médullaire comme critère diagnostique strict avaient montré des taux d'incidence assez proches les uns des autres, allant de 1,4 à 3,7 cas par million d'habitants et par an (2). Les études asiatiques rapportent des taux plus élevés : 3,9 cas/million à Bangkok, 5 cas/million dans la région du Nord-Est de la Thaïlande (4), 3 à 7 cas par million en Chine (5), ainsi que 5 cas/million à Sabah en Malaisie (10), et 5,16 cas/million en Corée de sud (11). Pourtant, en Europe des études menées en Angleterre (12), au Danemark (13) et en France (3) estiment respectivement l'incidence annuelle des aplasies médullaires à 2,3 cas, 2,2 cas et 1,5 cas par million de personnes. Néanmoins, en Afrique, peu d'études épidémiologiques ont été consacrées à cette affection. A Bamako (14), la fréquence dans un seul centre pédiatrique trouve 1.8% de l'ensemble des hospitalisations entre 2008–2018. Au Congo (15), l'incidence a été estimée à 5 cas pour 10.000 malades entre l'année 1993 et 1995. En Algérie (16), une étude menée entre 1994 et 2003 a montré une incidence de l'ordre de 2,6 cas /million d'habitants. Au Maroc, il n'y a pas de registre d'aplasie médullaire permettant une étude statistique précise, les seules données concernant l'incidence de cette maladie chez l'enfant est l'étude de CHU de Fès (17) qui trouve une fréquence de 0.3% de l'ensemble des hospitalisations entre 2006–2009 ; et chez l'adulte, ils existent deux études marocaines émanant du service d'hématologie

de l'hôpital Vingt Août de Casablanca (18) et du service de médecine A de l'hôpital Avicenne de Rabat (19) avec une incidence estimée à 1,5% et à 0,55% de l'ensemble des hospitalisations respectivement.

Notre étude, menée au CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 11 ans entre 2013 et 2024, a recensé une incidence annuelle de cinq nouveaux cas d'aplasie médullaire. Bien que cette donnée soit précieuse pour caractériser l'activité de notre centre, elle s'avère insuffisante pour extrapoler une incidence nationale fiable. Ce constat souligne la nécessité impérieuse de mettre en place un registre national pour appréhender la véritable incidence de cette pathologie rare au Maroc.

2. Répartition selon le Sexe :

La plupart des études pédiatriques ne retrouvent pas de différence significative entre les deux sexes, avec un sex-ratio proche de 1. Dans notre série, nous avons observé une prédominance féminine, avec un sex-ratio de 0,66, résultat différent de l'étude de KSPHO réalisée en Corée de sud entre 1991-2005 (11) objectivant une prédominance masculine avec un sex ratio de 1,2. Pourtant, l'étude de Zigmé (14) trouve une prédominance masculine (72%) avec un sex-ratio de 2,6 et l'étude de Baali à Fès (17) trouve un sex ratio (H /F)=1.

3. Répartition selon l'âge :

L'aplasie médullaire présente habituellement une courbe d'incidence biphasique : un premier pic est observé à l'adolescence (15-20 ans), et un second après 50 ans (2). Dans la population pédiatrique, l'incidence est plus élevée chez le grand enfant et l'adolescent, mais la maladie peut survenir à tout âge, y compris chez le nourrisson.

Dans notre série, l'âge moyen est de 7.4ans (5mois-14ans), pourtant l'étude de KSPHO (11) trouve un âge moyen de 9,8 ans (0.1-19.7ans) et l'étude de Zigmé (14) trouve un âge moyen de 8,9 ans avec des extrêmes de 1 an et 15 ans et l'étude de Baali (17) trouve un âge moyen de 8,5 ans avec des extrêmes de 1 an et 14 ans.

4. Facteurs de risque :

4.1 Exposition environnementale :

Plusieurs études épidémiologiques pédiatriques, tel que celle d'Ahamed et al. (20) soutiennent l'hypothèse d'un rôle déclencheur des pesticides organochlorés dans la pathogénie de l'aplasie médullaire. Leurs travaux suggèrent que ces composés, ou leurs métabolites, pourraient acquérir un potentiel antigénique en se liant à des molécules spécifiques du complexe majeur d'histocompatibilité, conduisant ainsi à l'induction d'une réaction auto-immune dirigée contre la moelle osseuse et responsable de lésions médullaires persistantes (20). La stabilité environnementale de ces xénobiotiques constitue un problème de santé publique majeur. En raison de leur nature lipophile et de leur persistance, les organochlorés (DDT et HCH) contaminent les écosystèmes, se concentrent dans les cultures, et s'accumulent le long de la chaîne alimentaire. Ils sont finalement bioaccumulés dans les tissus adipeux humains et excrétés dans le lait maternel (20). Les données toxicologiques viennent étayer cette hypothèse. L'étude d'Ahamed et al. (20) a ainsi mis en évidence des concentrations sériques significativement plus élevées de HCH total (et de ses isomères α , γ , δ) ainsi que de p,p'-DDE chez les enfants atteints d'aplasie médullaire comparativement au groupe témoin.

Bien que ces composés aient été interdits dans de nombreux pays en raison de leurs risques avérés pour la santé humaine et l'environnement ; le DDT reste utilisé en Maroc dans le cadre de programmes de lutte antipaludique, et le HCH technique est interdit mais ces résidus sont encore persistants ; Cette exposition chronique à faible dose pourrait potentiellement jouer un rôle de facteur de risque environnemental dans la genèse de l'aplasie médullaire dans notre contexte.

4.2 Syndrome hépatite-aplasie :

Le syndrome hépatite-aplasie médullaire est une entité nosologique rare et sévère, qui représente approximativement 2 à 5 % de l'ensemble des étiologies d'aplasie médullaire acquise en Europe et aux États-Unis (21, 22). Sur le plan épidémiologique, ce syndrome affecte préférentiellement une population jeune, avec une prédilection nette pour les adolescents et les jeunes adultes de sexe masculin. Il survient typiquement dans les deux à trois mois suivant un épisode d'hépatite aiguë. Il est crucial de noter que cette hépatite est le plus souvent séronégative, c'est-à-dire que les investigations sérologiques conventionnelles pour les virus des hépatites A, B, C, et E ainsi que pour d'autres agents infectieux communs (CMV, EBV) reviennent négatives. Cette séronégativité suggère fortement l'implication d'un agent viral non identifié ou un mécanisme immuno-allergique déclenché par l'infection hépatique (22).

Dans notre série, ce syndrome a été observé chez quatre patients soit 8%, cette incidence est plus élevée que l'étude KSPHO (11) qui a objectivé quinze cas sur huit cent vingt-huit patients soit 2%.

4.3 Niveau socio-économique :

L'origine rurale a été retrouvée chez près de la moitié (45 %) des patients de notre série. Cette prédominance est illustrée par plusieurs études épidémiologiques menées en Afrique (23, 24) montrant une relation inverse entre le niveau socio-économique et l'incidence de l'aplasie médullaire, avec un pic de fréquence observé au sein des populations les plus défavorisées. À l'inverse, ce gradient socio-économique ne semble pas être un facteur de risque aussi marqué dans les pays développés, comme en France (3). Cette disparité s'explique probablement par : une réglementation stricte sur l'usage des produits chimiques toxiques, l'accessibilité du système de soins qui permet un diagnostic précoce, une meilleure information de la population générale sur les risques sanitaires.

En conclusion, la surreprésentation des patients d'origine rurale dans notre série reflète vraisemblablement des inégalités sociales et environnementales soulignant l'impérieuse nécessité de développer des stratégies de santé publique ciblées.

4.4 Toxicité médicamenteuse :

Cette complication rare est estimée entre 1/100 000 et 1/200 000 patients exposés, elle est expliquée par une réaction imprévisible et indépendante de la dose, impliquant potentiellement un mécanisme d'hypersensibilité où le médicament ou ses métabolites agissent comme un haptène, déclenchant une réponse immune anormale dirigée contre les cellules souches hématopoïétiques. Une prédisposition génétique liée aux gènes codant pour les enzymes du métabolisme du médicament (cytochromes P450) ou du complexe majeur d'histocompatibilité pourrait être associé (26).

Dans notre série, nous avons documenté un cas d'aplasie médullaire secondaire à une toxicité médicamenteuse à la carbamazépine, survenue chez un enfant traité pour un syndrome de Sturge-Weber, résultat proche de celui de l'étude KSPHO (11) objectivant dix cas de toxicité à la carbamazépine et aux herbes traditionnels. La liste des médicaments susceptibles de provoquer une AM est longue. Il peut s'agir d'un médicament de toxicité connue mais parfois seulement de toxicité suspectée.

Tableau IV : Liste des médicaments myélotoxique (25)

<i>Médicaments associés avec un risque élevé d'aplasie médullaire</i>	<i>Médicaments constamment myélosuppresseurs</i>
<i>Sels d'or D-pénicillamine Sulfamides-sulfones Chloramphénicol Bétalactamines Colchicine Allopurinol AINS : indométacine, diclofénac, Butazolidine® Furosémide Salicylés Ticlopidine</i>	<i>Anticancéreux Antithyroïdiens de synthèse Interféron</i>

4.5 Consanguinité :

Les aplasies médullaires constitutionnelles (AF, DC, syndrome Dubowitz, syndrome de Seckel) se caractérisent par une hétérogénéité génétique qui se traduit par une diversité de modes de transmission : autosomique récessif, autosomique dominant ou lié à l'X. La consanguinité représente un facteur de risque majeur pour les formes récessives, en favorisant l'homozygotie des variants pathogènes. Son impact sur les formes dominantes est limité à une possible modulation du phénotype, tandis que pour les formes liées à l'X, elle peut augmenter la prévalence des femmes conductrices au sein d'une lignée (30).

La consanguinité a été retrouvée chez 63 % des onze cas suivis pour anémie de Fanconi dans notre série. Ce taux reste proche de celui rapporté dans le registre tunisien (27) de 2012 rapportant 86 % et rejoint les résultats d'autres séries : 100 % en Arabie Saoudite (28) et 90 % en Algérie (29). Cette convergence de données épidémiologiques régionales souligne le rôle fondamental de la consanguinité dans la genèse de l'anémie de Fanconi et des autres AM constitutionnelles au Maghreb et au Moyen-Orient.

Tableau V : taux de consanguinité dans les séries publiées d'AF

Notre série	63%
S. Hadiji Mseddia (Tunisie)	86%
Ghazwani Y (Arabie saoudite)	100%
Bendakir N, Saidi A. (Algérie)	90%

II. Données cliniques :

1. Circonstances de découverte :

L'installation des symptômes est généralement brutale, bien qu'elle puisse parfois revêtir un caractère plus insidieux (31). Dans notre étude, le délai moyen d'installation était d'un mois. Le tableau clinique est fonction de la sévérité des cytopénies et de leur cinétique d'apparition.

- Le syndrome anémique (asthénie, dyspnée d'effort, vertiges, pâleur, accompagnés parfois de tachycardie et d'un souffle systolique) a été observé chez 40 % des patients de notre série.
- Le syndrome hémorragique (purpura pétéchial ou cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies, hématurie, ou ménométrorragies) a été diagnostiqué chez 37 % des patients de notre série.
- Le syndrome infectieux (fièvre isolée ou associée à un foyer infectieux identifiable) a été présent chez 11 % des patients de notre série.
- La triade complète d'insuffisance médullaire a été retrouvée chez 10 % des patients de notre série.
- Enfin, une découverte fortuite à l'occasion d'un bilan préopératoire n'a concerné qu'un seul cas soit 2% des patients de notre série.

La répartition de ces manifestations dans notre étude est concordante avec les données rapportées par l'étude de Baali.S du CHU de Fès (17), et par le CHU de Tlemcen (32) qui notaient également une prédominance du syndrome anémique (respectivement 100% et 42%), suivi du syndrome hémorragique (respectivement 75% et 20%). À l'inverse, les résultats de l'étude du CHU Gabriel Touré au Mali (14) diffèrent, avec une prédominance du syndrome infectieux 79,3% suivi du syndrome anémique 51,7%.

2. Manifestations cliniques :

L'expression clinique de l'aplasie médullaire est d'une grande diversité phénotypique reflétant en partie l'hétérogénéité génétique de la maladie (33), ces manifestations cliniques apparaissent au fil de la vie du patient, leur précocité et leur sévérité sont généralement fonction de l'importance de l'atteinte génétique sous-jacente (31).

2.1 Le syndrome malformatif :

La dysmorphie faciale caractéristique associe :

- Un visage de forme triangulaire, un menton étroit, un nez petit et pincé, ainsi que des oreilles de petite taille, bas implantées ou mal ourlées.
- Une microphthalmie responsable d'un pseudo-hypertélorisme.
- Une microcéphalie, plus nette en profil, qui est objectivée par la mensuration du périmètre crânien.

Cette constellation de signes, évocateurs d'une anémie de Fanconi, était présente chez six patients soit 54% des cas de Fanconi diagnostiqués dans notre cohorte. La prévalence de ce phénotype dans notre étude s'avère ainsi inférieure à celle rapportée par le registre tunisien (27), laquelle s'élève à 85 %.

Par ailleurs, un autre cas de dysmorphie faciale a été identifié. Cependant, le bilan étiologique réalisé (caryotype standard, recherche de cassures chromosomiques) n'a pas permis d'identifier une cause constitutionnelle sous-jacente. Ce cas reste donc non élucidé à ce jour et pourrait relever de variants phénotypiques de syndromes rares.



Figure 25 : Photographies de patients atteint d'AF (34)

2.2 Les anomalies dermatologiques :

Des taches café au lait ont été révélés chez deux patients atteints d'anémie de Fanconi, soit 18 % de cette sous-population. Une comparaison avec l'étude de Korgaonkar et al. (35) sur 33 patients suivis pour AF en Inde a trouvé des taches café au lait dans 18.8% et une hyperpigmentation dans 45,5% (n=15), et les données du registre tunisien (27) ont révélé des différences phénotypiques notables : si une mélanodermie était présente chez la totalité des patients du registre, les taches achromiques et café au lait n'affectaient respectivement que 29,4 % et 17,6 % des cas. Une étude spécifique sur la prévalence des anomalies dermatologiques dans l'AF a trouvé que les pétéchies/purpura étaient les plus prévalentes (34,21 %), suivies de l'hyperpigmentation généralisée (31,57 %), la prévalence d'autres manifestations cutanées telles que l'ecchymose, l'hypopigmentation et les taches café-au-lait s'est avérée rare, et seulement 21,05 % des patients AF n'avait aucune pigmentation cutanée (36).

La présence concomitante d'une leucoplasie orale avec des ongles dystrophiques a été observée chez un patient, cette association constitue un signe hautement évocateur de dyskératose congénitale. Une large cohorte de 60 patients suivis pour DC inscrits dans une étude de l'Institut National du Cancer (NCT-00027274) a publié les données suivantes : présence d'épiphora dans 33 %, disparition des dermatoglyphes dans 30 %, canitie précoce dans 28 %, hyperkératose palmoplantaire dans 25 %, perte des cils dans 23 %, alopecie du cuir chevelu dans 20 %, blépharite dans 15 %, hyperhidrose dans 5 % (37).



Figure 26 : Triade classique de la dyskératose congénitale (38)

2.3 Le retard staturopondéral :

Un retard staturopondéral (RSP) a été observé chez cinq patients suivis pour anémie de Fanconi, soit une prévalence de 45 % dans ce sous-groupe. Cette fréquence est notablement plus basse que celle du registre tunisien (27), qui rapporte un RSP chez 76 % des patients Fanconi ; même remarque dans l'étude de Korgaonkar et al. (35) qui rapporte une incidence de 81,8% (n=27). La présence d'un RSP significatif chez un patient avec une aplasie médullaire doit donc être considérée comme un signe d'appel potentiel pour une étiologie constitutionnelle sous-jacente et doit inciter à la réalisation d'un bilan génétique spécialisé. Par ailleurs, cinq patients suivis pour une aplasie médullaire d'allure idiopathique (soit 16 % de ce groupe) présentaient également un RSP. Cette croissance altérée pourrait s'expliquer par le retentissement de la pancytopénie chronique.

2.4 Les anomalies squelettiques :

La littérature (31) rapporte un spectre plus large d'anomalies squelettiques associées à cette pathologie, concernant principalement :

- **Les pouces** : hypoplasiques, absents, surnuméraires, bifides, rudimentaires, courts, ou bas implantés.
- **Les radius** : absents ou hypoplasiques, souvent associés à une abolition ou une diminution des pouls radiaux.
- **Les cubitus** : dysplasiques.
- **Le rachis et les côtes** : incluant le spina bifida, la scoliose, des côtes anormales, un sinus sacro-coccygien, une aplasie du coccyx, ainsi que des vertèbres anormales ou surnuméraires.

Dans notre série, une syndactylie et une clinodactylie ont été documentées, chez trois patients suivis pour anémie de Fanconi soit 27%, d'autres anomalies ont été rencontrées dans le registre tunisien du Fanconi (27) à type de pouce bas implanté 17%, hypotrophie de l'éminence Thénar 9%, pouce hypotrophique 8%, pouce bifide 4%, agénésie d'un pouce 2%, agénésie des 2 pouces 2%, pouce surnuméraire 1%, syndactylie partielle des orteils 14%.



Figure 27 : Anomalies du pouce et de l'avant-bras (34)

III. Données paracliniques :

1. Numération formule sanguine :

Dans notre série, la NFS a montré une pancytopénie dans 75% et une bicytopénie dans 25% ; même résultat que l'étude de Baali.S (17) qui a trouvé 100% de pancytopénie et l'étude de Zigmé S (13) qui a trouvé une anémie dans 93,1 %, une leucopénie dans 69%, une thrombopénie dans 86,2%.

2. Myélogramme :

Le degré de cellularité médullaire permet de définir une moelle hypoplasique 20 à 40% ou aplasique < 20% ou totalement déserte : " moelle de sureau".

Dans notre série, Le myélogramme a montré 60% d'aspect de moelle pauvre, 36% de moelle désertique, et 4% de dysmyélopoïèse ; même résultat que l'étude Baali.S (17) qui a trouvé que le myélogramme est désertique dans 25%, et pauvre dans 75% des cas, pourtant l'étude de Zigmé S (14) a trouvé 100% de moelle désertique.

3. Biopsie ostéomédullaire :

Elle permet d'étudier avec exactitude la richesse médullaire, les altérations de la charpente médullaire et d'apprécier l'étendue de la moelle grasseuse (17).

La richesse médullaire est évaluée en quatre grades :

- Grade I : représente l'AM complète composée uniquement de vacuoles grasseuses réalisant l'image classique de la moelle "SUREAU".
- Grade II : correspond à une aplasie avec de rares cellules isolées entre les vacuoles grasseuses.
- Grade III : correspond à une hypoplasie médullaire où les surfaces grasseuses l'emportent sur les surfaces vacuolaires.
- Grade VI : correspond à une moelle de richesse normale où les surfaces cellulaires l'emportent sur les surfaces grasseuses.

Dans notre série, la BOM a montré un aspect aplasique (Grade II) dans 56 % des cas et hypoplasique (Grade III) dans 44 % des cas. Cette répartition diffère de celle observée dans l'étude du CHU de Tlemcen (32), qui rapportait 59 % d'aspect de moelle hypoplasie (Grade III), 33 % d'aspect de moelle aplasique (Grade II) et 8 % de moelle désertique (Grade I).

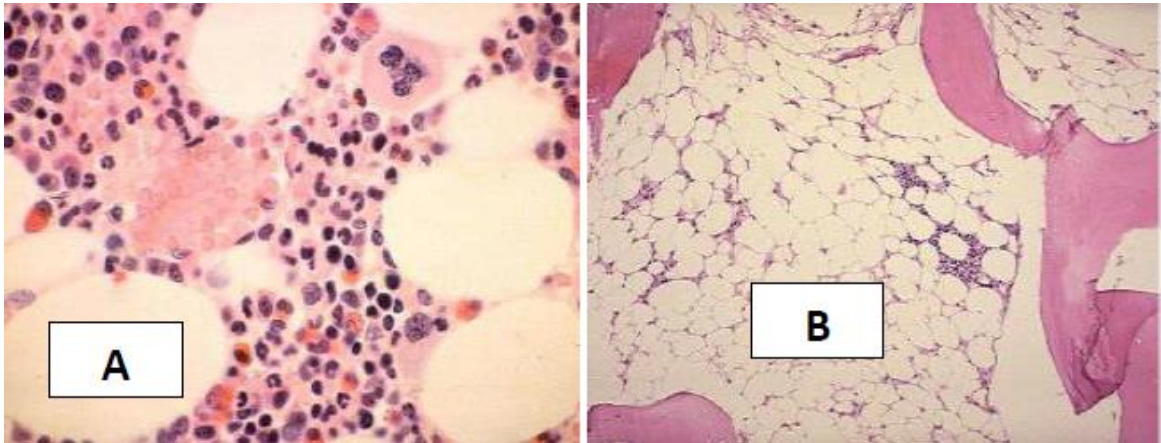


Figure 28 : Aspect d'une moelle osseuse normale [A] et aplasique [B] à la BOM (17)

IV. Diagnostic de sévérité :

On évalue la sévérité d'une aplasie médullaire selon les critères de Camitta ; l'aplasie est dite sévère si, à la biopsie ostéo-médullaire, la richesse médullaire est $< 30\%$ de cellules hématopoïétiques et si en périphérie on retrouve au moins 2 des critères suivants : une thrombopénie < 20 G/L ; une neutropénie $< 0,5$ G/L ; une réticulocytopénie < 20 G/L en lecture manuelle. L'aplasie est dite très sévère si une neutropénie $< 0,2$ G/L (30).

Dans notre série, 55% des patients ont une aplasie sévère, 39% ont une aplasie modérée, et 6% ont une aplasie très sévère ; en comparant à la série de Benzerdjeb au CHU Abou bekr belkaid de Tlemcen (32) ,50% ont une AM sévère, 40% ont une AM modérée, et 10% ont une AM très sévère, et à la série de KSPHO (11) 57.9% ont une AM sévère et 42.1% ont une AM modérée.

V. Diagnostic étiologique :

1. Test de cassures chromosomiques :

Le test de cassures chromosomiques est une méthode diagnostique standard de AF. Il consiste à exposer les cellules de patients à des agents clastogènes, pontants de l'ADN, tels que le cisplatine, le melphalan, la mitomycine C ou le diépoxybutane, afin d'évaluer leur susceptibilité à générer des cassures chromosomiques (31).

Dans notre série, l'analyse cytogénétique a mis en évidence des cassures chromosomiques, à la fois spontanées et induites par la MMC. Le nombre de cassures variait de 21 à 300, et 10 figures radiales ont été observées. Ce phénotype caractéristique a été confirmé chez dix des trente-trois patients testés.

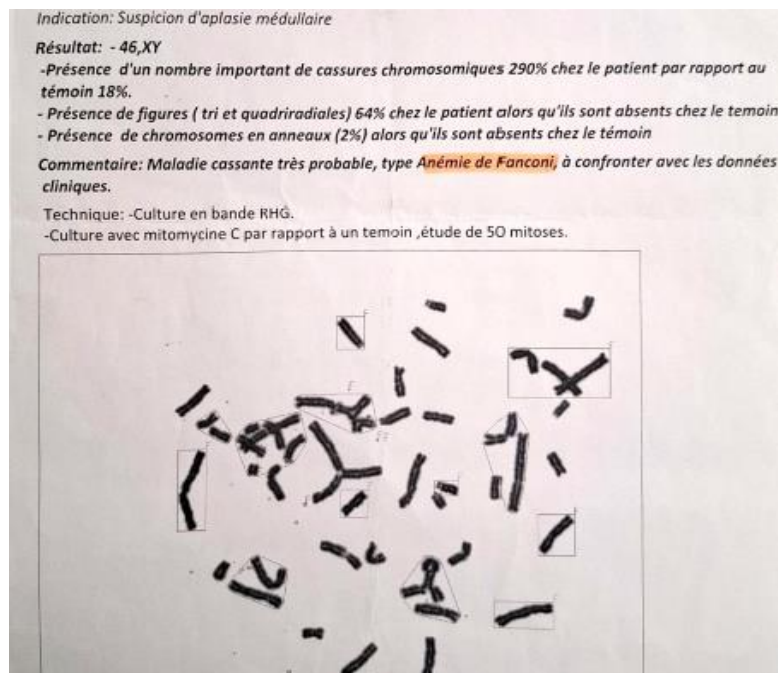


Figure 29 : Caryotype sanguin d'un de nos patients

2. Sérologies virales :

L'association de certains virus avec l'aplasie médullaire est bien décrite dans la littérature (39) :

- VHA : Bien que le VHA soit le plus souvent une infection bénigne et spontanément résolutive, elle peut de manière exceptionnelle, se compliquer d'une aplasie médullaire en phase aiguë. Le diagnostic de cette complication est un défi clinique et biologique. En effet, ni la sérologie virale ni la recherche du génome viral (ARN-VHA) par PCR dans la moelle osseuse ne se sont avérées contributives de manière constante dans les cas rapportés, laissant supposer un mécanisme immuno-allergique ou indirect plutôt qu'une cytotoxicité médullaire directe (39).
- EBV : Ce virus, agent de la mononucléose infectieuse, est un acteur reconnu de cytopénies. Lors de la primo-infection aiguë, il peut induire une thrombopénie modérée, voire une pancytopénie sévère, souvent liée à un phénomène d'hémophagocytose. Le lien entre EBV et l'aplasie médullaire est particulièrement bien établi dans un contexte de déficit immunitaire sous-jacent, notamment chez les patients porteurs de mutations responsables du syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (39).
- VIH : L'infection par le VIH-1 est fréquemment associée à des cytopénies, et ce même avant le stade de SIDA déclaré. Les mécanismes sont multifactoriels : effets médullaires toxiques des traitements, infections opportunistes, syndromes lymphoprolifératifs, ou microangiopathies. Cependant, le rôle d'une infection directe des cellules souches hématopoïétiques exprimant le récepteur CD34+ reste controversé. Les données in vitro montrant une infection possible des CSH sont peu nombreuses et faiblement étayées, suggérant que les cytopénies sont plus volontiers la conséquence d'un microenvironnement médullaire altéré et d'une production inefficace que d'une lyse directe des progéniteurs par le virus (39).

Dans notre cohorte, une sérologie positive au VHA a été identifiée 4 semaines avant le diagnostic de l'AM chez un seul patient, pourtant une sérologie virale IgG positive a été mise en évidence chez huit patients, témoignant d'infections anciennes ou passées. Les profils sérologiques étaient les suivants : cinq patients positifs pour le cytomégalovirus, quatre pour le virus de l'hépatite A et quatre pour le virus d'Epstein-Barr. Dans le cadre de ce travail rétrospectif, la recherche d'une infection virale active par des méthodes moléculaires sur la moelle osseuse n'a malheureusement pas été réalisée. En l'absence d'antécédents cliniques évocateurs et de cette détection directe, il n'a pas été possible d'établir un lien de causalité formel entre ces agents viraux et la survenue de l'aplasie médullaire.

3. Biologie moléculaire :

L'utilité clinique des panels de gènes par séquençage de nouvelle génération dans le diagnostic et la surveillance de l'aplasie médullaire constitue aujourd'hui un champ de recherche extrêmement actif. L'analyse moléculaire (NGS) permet d'identifier des mutations germinales spécifiques associées aux aplasies médullaires constitutionnelles, telles que l'anémie de Fanconi, la dyskératose congénitale ou le syndrome de Schwachman-Diamond. Chez les patients atteints d'AF ayant évolué vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë myéloïde, les anomalies cytogénétiques clonales les plus fréquemment observées incluent les gains 1q+ et 3q+, ainsi que les pertes -7/del(7q) et del(11q) (37). En plus, la délétion 20q11 et l'isochromosome 7q10 surviennent avec une fréquence significative dans le syndrome de Schwachman-Diamond ; elles peuvent persister à l'état isolé sans présager d'une progression maligne (40).

Notre étude est limitée par l'absence d'analyse moléculaire, en raison de contraintes techniques et logistiques, ce qui restreint notre capacité à caractériser les profils génétiques des patients. Toutefois, ce constat a mis en lumière un besoin essentiel pour le développement futur de notre institution pour affiner le diagnostic, améliorer la prise en charge thérapeutique et aligner nos pratiques sur les standards internationaux. L'émergence de ces biomarqueurs

ouvre la voie à une médecine personnalisée, où l'intensité du traitement immunosuppresseur ou la décision d'allogreffe pourraient être guidées par le profil génétique, afin d'intervenir plus précocement chez les patients à haut risque et d'améliorer leur pronostic à long terme (41).

4. Hémoglobinurie paroxystique nocturne :

L'aplasie médullaire peut être révélatrice d'une HPN, et inversement, l'HPN peut se présenter sous le masque d'une aplasie médullaire. L'HPN est une maladie rare, acquise et clonale de la cellule-souche hématopoïétique, caractérisée par une mutation somatique du gène PIG-A. Cette mutation entraîne un déficit en protéines liées au glycosylphosphatidylinositol (GPI), conduisant à une sensibilité accrue du complément et à une hémolyse intravasculaire chronique. Le tableau clinique associe classiquement une anémie hémolytique chronique, des épisodes d'hémoglobinurie (en particulier nocturnes ou matinaux), une thrombose vasculaire et une cytopénie. Cependant, cette maladie peut aussi se manifester par une forme hypoplasique, prenant l'apparence d'une pancytopenie ou même d'une aplasie médullaire sans signe d'hémolyse évident, ce qui en fait un diagnostic différentiel majeur (31). Compte tenu du lien physiopathologique étroit entre ces deux entités et de la possibilité d'une évolution de l'une vers l'autre, une surveillance continue de l'émergence d'un clone HPN est indispensable au cours du suivi d'une AM idiopathique. Cette surveillance devrait se poursuivre périodiquement par cytométrie en flux pour quantifier les populations de cellules sanguines déficientes en protéines GPI-ancrées (telles que CD55 et CD59). Cette vigilance est justifiée par le risque élevé de développement d'un nouveau clone HPN après un traitement immunosuppresseur et par la fluctuation naturelle de la taille du clone dans le temps (42).

Dans notre série, cette démarche diagnostique et de surveillance n'a malheureusement pas pu être menée de façon optimale. La recherche initiale d'un clone HPN par cytométrie en flux n'a été réalisée que chez deux patients avec des résultats négatifs. Ce constat contraste

avec les données de la littérature, qui soulignent l'importance d'un dépistage systématique et répété. L'étude de Jeong DC et al. (11) a ainsi identifié cinq cas de clones HPN initiaux ; de plus, un patient est passé d'un statut négatif à un clone positif au cours du suivi. De même, l'étude de Parvez Ahmed et al. (43) a réalisé le dépistage chez neuf cent trente-deux patients, dont soixante-trois se sont révélés positifs. Parmi eux, dix-huit présentaient un syndrome HPN-aplasie tandis que quarante-cinq patients n'étaient porteurs que d'un clone HPN détectable en l'absence de manifestations cliniques évidentes.

5. Bilan radiologique :

Plusieurs formes d'insuffisance médullaire constitutionnelle, telles que l'anémie de Fanconi, la dyskératose congénitale, l'amégacaryocytose congénitale, l'anémie de Blackfan-Diamond, le syndrome de Schwachman-Diamond, le syndrome de Dubowitz ou le syndrome de Seckel, s'intègrent dans un cadre syndromique associant des malformations congénitales variées. Leur recherche systématique par un bilan morphologique complet est donc indispensable.

Ce bilan comprend classiquement une échographie abdominale, des radiographies standards des membres, une radiographie du thorax et une échocardiographie transthoracique (44).

Ces anomalies peuvent être classées en plusieurs catégories :

- Anomalies rénales et urologiques : incluant des malformations de position (rein en fer à cheval, rein pelvien ou ectopique), de structure (rein unique, hypoplasique ou dysplasique) ou des anomalies des voies excrétrices (duplication pyélique, hydronéphrose, reflux vésico-urétéral).
- Anomalies squelettiques : particulièrement au niveau des membres supérieurs, avec des défauts de la colonne radiale (hypoplasie ou absence du radius, pouce absent, hypoplasique, bifide ou mal implanté). On observe également des anomalies des membres inférieurs (syndactylie, luxation congénitale de la hanche, hypoplasie de la tête fémorale) ou une polydactylie.

- Anomalies cardiovasculaires : telles que les communications shunts (communication interauriculaire, communication interventriculaire, persistance du canal artériel), les obstructions (coarctation de l'aorte, atésie pulmonaire) ou des malformations vasculaires périphériques, comme l'absence du pouls radial.

5.1 Les anomalies de l'arbre urinaire :

Dans notre série, on a noté les anomalies suivantes (néphromégalie sur rein unique, rein ectopique, rein ptosé, rein en fer à cheval) chez 36% (n=4) des patients suivi pour anémie de Fanconi. Pourtant, dans le registre tunisien (27) ces anomalies ont été présentes dans 79% des cas ; et dans l'étude de Korgaonkar et al. (35), elles étaient présentes dans 27.3%.



Figure 30 : Aspect radiologique d'une ectopie rénale croisée (44)

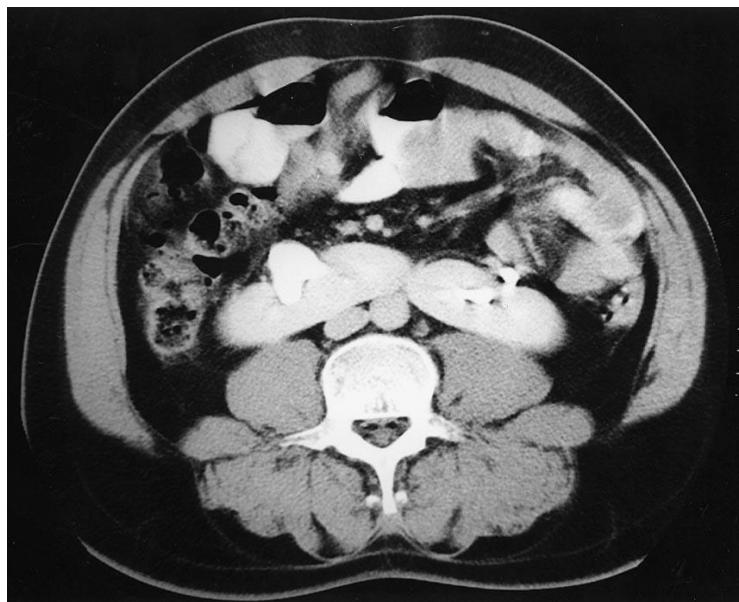


Figure 31 : Aspect radiologique d'un rein en fer à cheval (44)



Figure 32 : Aspect radiologique d'un rein ectopique à l'étage pelvien (44)

5.2 Les anomalies squelettiques :

Dans notre série, on a noté les anomalies suivantes (clinodactylie, syndactylie, deux cas de luxation congénitale de la hanche) chez 36% (n=4) des patients suivi pour AF. Par contre, dans le registre tunisien (27) les anomalies osseuses ont été présentes dans 51,1% des cas, et dans l'étude de Korgaonkar et al. (35), elles étaient présentes dans 48.5 %.



Figure 33 : Rx de l'avant-bras et main montrant un radius hypoplasique avec raccourcissement et incurvation du cubitus, associés à une hypoplasie et une déformation du pouce, et une hypoplasie du majeur (44)



Figure 34 : Rx de la main montrant une absence du pouce (43)



Figure 35 : Rx de la main montrant une clinodactylie du cinquième doigt (44)



Figure 36 : Radiographie de la main montrant une bifidité du pouce (45)

5.3 Les malformations cardiaques :

Dans notre série, on a noté un seul cas de CIV soit 9% des patients suivis pour anémie de Fanconi. Pourtant, dans le registre tunisien (27) 23% des cas ont présenté des anomalies cardiaques, et dans l'étude de Korgaonkar et al. (35), elles étaient présentes dans 9.1%.

VI. Les étiologies :

L'aplasie médullaire peut être acquise, constitutionnelle ou idiopathique.

1. Aplasie médullaire constitutionnelle

1.1 Anémie de Fanconi :

C'est une maladie génétique autosomique récessive dans la majorité des cas, sauf pour les très rares patients du groupe B et R ; en effet le gène FANCB est porté par le chromosome X et les patients de ce groupe sont tous des garçons, le gène RAD51 quant à lui présente un mode de transmission autosomique dominant (46).

Elle se caractérise par une aplasie médullaire d'apparition progressive, le diagnostic est évoqué devant des anomalies morphologiques caractéristiques : une petite taille, une microcéphalie, un visage triangulaire, un retard staturopondéral, une pigmentation cutanée et des taches café au lait, des anomalies squelettiques (notamment des malformations du pouce et des anomalies radiales), des malformations rénales (la plus caractéristique est l'aspect de rein en fer à cheval) et des malformations cardiaques. Mais, Le syndrome malformatif est variable (Tableau VI) et est loin d'être constant ; son absence n'élimine pas le diagnostic.

Malgré l'absence d'anomalie morphologique, le dépistage est systématique devant toute aplasie médullaire de l'enfant (46). Le diagnostic d'AF est établi chez un sujet présentant une augmentation des cassures chromosomiques et des formes radiales lors d'un test cytogénétique des lymphocytes avec du diépoxybutane et de la mitomycine C, et/ou par l'identification de l'un des éléments suivants lors d'un test de génétique moléculaire : variants pathogènes bi alléliques dans l'un des 21 gènes (le gène FANC A, C, D1(BRCA2), D2, E, F, G, I, J(BRIP1), L, M, FANCN(PALB2), O(RAD51C), P(SLX4), Q(ERCC4), S(BRCA1), T(UBE2T), U(XRCC2), V(MAD2L2/REV7), W(RFWD3) et FAAP100) ; un variant pathogène hétérozygote dans RAD51, ou un variant pathogène hémizygoté dans FANCB. Les produits de ces gènes interagissent dans une voie biologique unique dite FANC/BRCA, impliquée dans le maintien de l'intégrité du génome, à travers le contrôle (checkpoint) de la réparation des erreurs de transcription et des lésions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) en phase S (46).

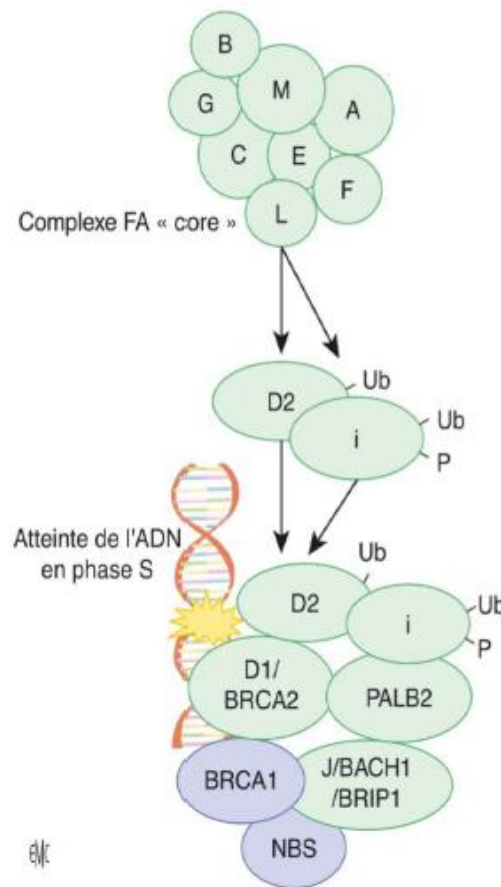


Figure 37 : La voie FANCD1/BRCA1 (46)

Le traitement curatif de AF est la greffe de CSH, quoique difficile, mais elle permet des probabilités de survie à deux ans (intervalle de confiance à 95 %) de 66 % (58 % à 73 %) après une greffe de donneur familial HLA-identique et de 29 % (18 % à 43 %) après une greffe avec un donneur alternatif selon l'étude de IBMTR (47). En l'absence de GCSH, un traitement à base d'androgènes est indiqué avec un régime transfusionnel régulier, et ceci permet une survie globale à cinq ans de 41% selon l'étude de Jaime Pérez et al (48), mais les autres anomalies d'organes persistent et nécessitent un suivi pluridisciplinaire et une étroite collaboration entre les différents spécialistes.

Il existe aussi un traitement expérimental à base de thérapie génique visant à corriger le défaut génétique dans les CSH du patient grâce à l'édition de bases BEs. Les chercheurs (49) ont prouvé que cette approche fonctionne dans l'environnement cellulaire défectueux des patients atteints de l'anémie de Fanconi (AF), ces outils basés sur Cas9 permettent des transitions de bases C : G > T : A ou A : T > C : G sans induire de cassure double brin toxique ni nécessiter de molécule d'ADN donneur. Ces corrections génétiques ou stratégies de substitution conservative de codons conduisent à un sauvetage phénotypique, comme illustré par une absence de résistance à l'agent alkylant pontant, la Mitomycine C (MMC). De plus, l'expression de la protéine FANCA a été restaurée, et une voie AF intacte a été démontrée par l'induction de la monoubiquitination en aval de FANCD2. Cependant, face à la rareté des cellules souches hématopoïétiques (HSPCs) chez ces patients, les chercheurs soulignent l'importance d'optimiser cette technique et explorent des alternatives prometteuses, comme l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites (iPS) corrigées puis différenciées en cellules sanguines saines pour une transplantation future, posant ainsi les bases d'une potentielle thérapie génique pour cette maladie grave (49).

Dans notre série, onze cas d'anémie de Fanconi ont été diagnostiqués, représentant 21 % de l'ensemble des aplasies médullaires. Parmi eux, un seul cas avait présenté une aplasie médullaire progressive, un syndrome malformatif évoquant une AF (microcéphalie, microphthalmie, faciès triangulaire. . .) et une absence d'instabilité chromosomique franche en présence de MMC des lymphocytes sanguins ; en l'absence de test de FANCD2, le diagnostic d'anémie de Fanconi a été retenu sur les critères cliniques sus jacentes. Ce résultat est inférieur à celui rapporté par Baali S. à Fès (17), qui observait une prédominance de l'anémie de Fanconi à hauteur de 50 %. En revanche, l'étude de la KSPHO (11) a montré que l'anémie de Fanconi représentait seulement 6 % des cas.

Tableau VI : Manifestations extra-hématologiques de l'anémie de Fanconi (31)

Retard staturo-pondéral	Pratiquement constant
Peau	Hyperpigmentation, taches café au lait, zones localisées d'hypo pigmentation
Tête et cou	Dysmorphie faciale, microcéphalie, hydrocéphalie, cou court
Membres supérieurs	►Pouces : absents, hypoplasiques, surnuméraires, bifides, rudimentaire, court, bas ou mal implantés ►Radius : absent ou hypoplasique, pouls radiaux absents ou faibles ►Cubitus : dysplasique
Rachis et côtes	Spina bifida, scoliose, côtes anormales, sinus sacro-coccygien, aplasie de coccyx, vertèbres anormales ou surnuméraires
Appareil génital	Appareil génital ► Garçons : hypogonadisme, cryptorchidie, hypospadias, testicules absents ou atrophiques, azoospermie, phimosis, anomalies de l'urètre, micro pénis, retard pubertaire. ► Fille : hypogonadisme, utérus bicorne, aplasie de l'utérus ou du vagin, atrésie du col, de l'utérus ou du vagin, ovaires hypoplasiques, cycles irréguliers.
Reins	Rein(s) ectopique(s) ou pelviens, en fer à cheval, hypoplasiques ou dysplasiques, hydronéphrose, duplication des voies excrétrices, duplication rénale, malposition rénale (rotation), reflux, reins hyperplasiques, reins non fonctionnels, artère rénale anormale.
Yeux	Microphthalmie. Hypertélorisme, strabisme, épicanthus, ptosis, yeux obliques, cataracte, astigmatisme, cécité, epiphora, nystagmus, pro ptosis, iris de petite taille
Oreilles	Surdité (de transmission le plus souvent), oreilles de forme anormale, hypoplasique ou malformées, basses implantées, de grande taille, anomalies de l'oreille moyenne, absence de tympan, atrésie du conduit auditif externe.
Tube digestif	Palais ogival, atrésie de l'œsophage, du duodénum, du jéjunum, imperforation anale, fistule oeso-trachéale, diverticule de Meckel, hernie ombilicale, hypoplasie de la luette, anomalies des voies biliaires, mégacôlon, diastasis des grands droits, syndrome de Budd-Chiari, pancréas annulaire, structures du côlon.
Cœur et poumon	Persistence du canal artériel, CIV, sténose de l'artère pulmonaire, sténose aortique, coarctation de l'aorte, lobe pulmonaire absent, malformations vasculaires, athérome aortique, CIA, tétralogie de Fallot, hypoplasie de l'aorte, retour veineux pulmonaire anormal, cardiomyopathie, prolapsus de la valve mitrale, situs inversus.
Système nerveux	Retard intellectuel, hyporéflexie, paralysie faciale, malformations artérielles, sténose de l'artère carotide interne, glande pituitaire absente ou hypoplasique (ou section de la tige pituitaire).

1.2 Dyskératose congénitale :

La dyskératose congénitale, ou syndrome de Zinsser–Cole–Engman, est une maladie héréditaire rare appartenant au groupe des téloméropathies. Il s'agit d'une maladie génétique caractérisée par un défaut du maintien de la longueur des télomères, les structures protectrices situées aux extrémités des chromosomes. Ce défaut est causé par des mutations dans des gènes (DKC1, TERC, TERT, TINF2, NOLA2 et NOLA3) codant pour des protéines essentielles à la fonction et la stabilité de la télomérase (dyskérine, ARN télomérique, télomérase, TINF2, NHP2 et NOP10) (46).

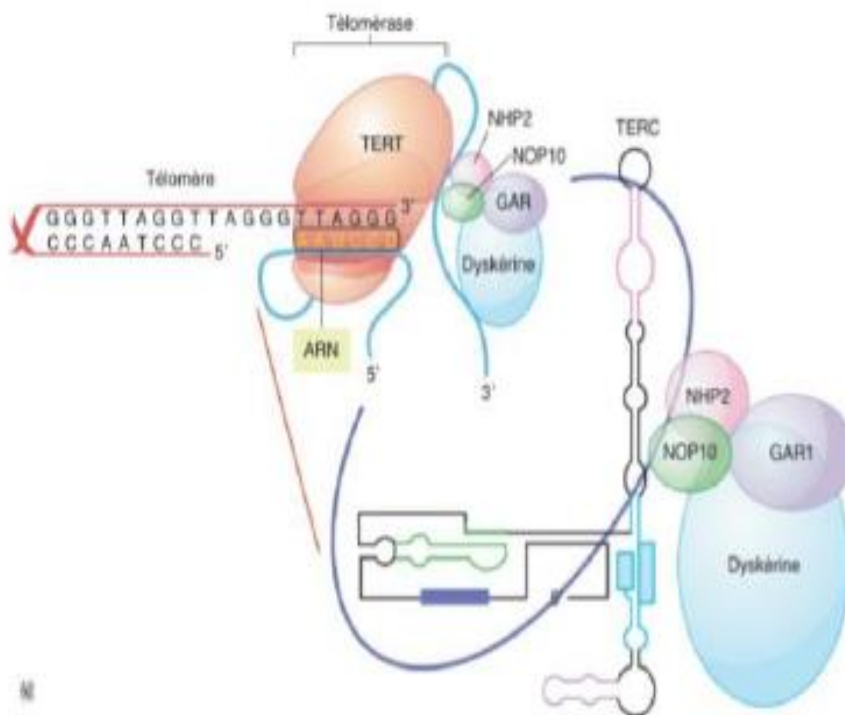


Figure 38 : Gènes impliqués dans la régulation des télomères (46)

La dyskératose congénitale est définie par la triade classique (1) :

- Pigmentation cutanée réticulée : une hyperpigmentation de la peau en motif de réseau ou de dentelle, prédominante sur le cou, le thorax et les régions inguinales.
- Dystrophie unguéale : les ongles des mains et des pieds sont dystrophiques, atrophiques, fins, cassants et peuvent présenter des stries.
- Leucoplasie muqueuse : apparition de plaques blanches et épaisses sur les muqueuses, le plus souvent dans la bouche (langue, joues), mais pouvant aussi toucher l'anus ou les voies urogénitales.

Cependant, la maladie est multi systémique et son spectre clinique est bien plus large, incluant de manière fréquente et sévère : des complications pulmonaires (fibrose pulmonaire), un retard de croissance et un risque accru de cancers précoces (carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures, cancer gastrointestinal) (46).

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et l'analyse des antécédents familiaux. La mesure de longueur des télomères dans les cellules du sang périphérique est un examen qui peut s'avérer intéressant en cas de suspicion de DC afin de dépister les patients potentiellement atteints. L'identification de plusieurs gènes impliqués dans les différentes formes de DC permet désormais un diagnostic moléculaire pour environ la moitié des patients et autorise dans ce cas un diagnostic prénatal (46).

Un seul cas suspect de dyskératose congénitale a été retenu dans notre cohorte, sur la présence de la triade classique et les antécédents familiaux, de même la série de Jeong (11) a trouvé 1 seul cas de DC.

Tableau VII : Atteinte cliniques de la dyskératose congénitale (46)

Site de l'atteinte	Manifestations rencontrées	Incidence estimée dans le registre	Risque évolutif
Dermatologique	Dystrophie unguéale	88 %	Cancers cutanés
	Anomalie de pigmentation cutanée	89 %	
	Cheveux gris prématurés		
	Chute prématurée des cheveux/alopecie	16 %	
	Hyperkératose des paumes et des plantes		
	Hyperhidrose	15 %	
Muqueux	Adermatoglyphie		
	Acrocyanose		
	Leucoplasies	78 %	Cancers tête et cou
Organes génitaux	Zones érythémateuses, brunes ou noires		
	Anomalies dentaires avec caries nombreuses et chute des dents	17 %	
	Hypogonadisme	6 %	Cancers
	Cryptorchidie		
Gastro-intestinal	Sténose urétrale	5 %	
	Phimosi		
	Sténose de l'œsophage	17 %	Cancers digestifs
	Fibrose/cirrhose hépatique	7 %	
Ophtalmologique	Adénomes		
	Larmoiement (épiphora)	31 %	
	Ectropion		
	Entropion		
	Trichiasis		
	Cils rares		
	Atrophie des voies optiques		
Neurologique	Fragilité des vaisseaux rétiniens (hémorragies et rétinopathie exsudative)		
	Fragilité cornéenne		
	Hypoplasie cérébelleuse	6 %	
	Microcéphalie	6 %	
	Difficultés d'apprentissage/retard psychomoteur	25 %	
Pulmonaire	Surdité	1 %	
	Fibrose pulmonaire (possible après allogreffe)	20 %	
Orthopédique	Ostéoporose	5 %	Fractures
	Nécrose avasculaire hanches et épaules		
Hématologique	Aplasie	86 %	Leucémies
	Syndrome myélodysplasique		
Endocrinien	Retard de croissance	8 %	
	Petite taille	20 %	

1.3 Amégacaryocytose congénitale :

L'amégacaryocytose congénitale est une maladie très rare, autosomique récessive, liée à des mutations bi-alléliques du gène *MPL* (récepteur de la thrombopoïétine) qui se caractérise par une thrombopénie néonatale le plus souvent symptomatique. L'évolution se fait dans presque tous les cas vers une aplasie médullaire avec pancytopénie. Chez certains patients ayant une forme moins sévère, le diagnostic peut être posé tardivement dans l'enfance devant une pancytopénie. Le diagnostic d'amégacaryocytose congénitale repose sur l'analyse moléculaire du gène *MPL*, et la prise en charge thérapeutique repose sur la greffe de moelle après un conditionnement myéloablatif (1).

Dans notre série, un seul cas d'amégacaryocytose congénitale a été suspecté, sur la base d'une thrombopénie néonatale documentée suivie de l'apparition d'une pancytopénie à l'âge de cinq mois, de même la série de Jeong (11) a trouvé 3 cas d'amégacaryocytose congénitale.

2. Aplasia médullaire acquise :

2.1 Infectieuse :

Parmi les causes infectieuses d'AM, les hépatites virales dites "non-A, non-B, non-C », occupent une place particulière en raison de leur potentiel de gravité. Cette complication est souvent d'installation brutale et son évolution est fréquemment gravissime, avec une mortalité historiquement élevée en l'absence de traitement efficace. Le mécanisme physiopathologique n'est pas entièrement élucidé mais pourrait impliquer un phénomène auto-immun cross-réactif déclenché par l'infection virale. La recherche systématique d'hépatites virales concomitantes ou passées devrait être faite devant toute AM (31).

Dans notre série, une cause infectieuse a été retenue trois fois en raison d'un antécédent d'hépatite avec sérologie négative et un bilan auto-immun positif dans un seul cas, et une fois devant un antécédent d'hépatite virale A, par contre la série de Jeong (11) a trouvé une association avec une hépatite chez 15 enfants : 2 patients présentaient une hépatite B, 9 une hépatite non-A non-B, et 4 une hépatite d'étiologie indéterminée, et une association avec

d'autres infections dans quatorze cas : infections à virus d'Epstein-Barr (2 cas), parvovirus (2 cas), rougeole (2 cas), rubéole (1 cas) et mycoplasme (1 cas).

2.2 Médicamenteuse :

Des cas sporadiques rares d'aplasie médullaire ont été signalés en lien avec la consommation d'une grande variété de médicaments. Le tableau clinique est souvent caractérisé par une régression spontanée et progressive de la cytopénie après l'arrêt du médicament suspecté, bien que la récupération puisse être lente et parfois incomplète. Cependant, l'établissement d'un lien de causalité formel et indiscutable reste un défi majeur en pharmacovigilance. Ce lien est souvent plus ou moins flou, basé sur une relation temporelle plausible avec l'exclusion d'autres causes (31).

Dans notre série, une seule aplasie médicamenteuse a été documentée, secondaire à une réaction à la carbamazépine chez un patient atteint de syndrome de Sturge-Weber ; de même, dans la série de Jeong (11) dix enfants ont développé une AM lié à la prise de médicaments traditionnels à base de plantes ou d'agents antépileptiques (précisément la carbamazépine).

2.3 Toxique :

L'exposition à des agents toxiques environnementaux ou professionnels constitue une cause classique, bien que rare, d'aplasie médullaire. Parmi, les substances les plus fréquemment incriminées figurent les insecticides, les pesticides (notamment les organophosphorés et les carbamates), les composés organochlorés, et de manière historique les dérivés du benzène (comme le toluène ou le xylène) (31).

Dans notre série, l'attribution à une cause toxique est restée difficile à confirmer, en l'absence d'exposition clairement identifiée. Même remarque, dans l'étude de Parvez Ahmed et al. (42) qui n' a pas trouvé d'association significative entre AM et l'exposition aux pesticides et aux autres produits chimiques, seulement 64 patients (4,8 %) avaient été exposés à des solvants, tandis que 54 (4 %) ont signalé une exposition aux pesticides au cours des six mois précédents.

Tableau VIII : liste des agents physiques ou chimiques considérés comme myélotoxique (8)

<p>Drogues sûrement myélotoxiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Chloramphénicol ▶ Dérivés pyrazolés ▶ Hydantoïnes et dérivés ▶ Sulfamides ▶ Antithyroïdien de synthèse ▶ Sels d'or ▶ Sels arsenicaux de potassium ▶ Quinacrine ▶ Colchicine 	<p>Drogues potentiellement myélotoxiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Allopurinol ▶ Streptomycine ▶ Sels debismuth ▶ Ampicilline ▶ Certains antihistaminiques ▶ Certains anti-inflammatoires (butazone) ▶ Indométacine, diclofénac ▶ Thio cyanate ▶ Quinidine ▶ Thiamphénicol ▶ Phénothiazines ▶ Valproate de sodum
<p>Hydrocarbures aromatiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Benzène ▶ Toluène ▶ Solvants volatiles industriels ▶ Colle ▶ Teinture capillaire 	
<p>Insecticides:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Gamabenzène ▶ Chlorphénotaux ▶ Chlordane ▶ Désherbants 	
<p>Agents physiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Radiations ionisantes: Rayon X, isotopes 	

3. Aplasia médullaire idiopathique :

Reste la cause la plus fréquente mais le diagnostic n'est retenu qu'après avoir éliminé toutes les causes connues d'AM (31).

Dans notre série, la répartition étiologique des aplasies médullaires s'est établie comme suit : 65 % des cas ont été classés comme idiopathiques, 25 % relevaient d'une cause constitutionnelle et 10 % étaient attribués à une cause acquise. Cette distribution est globalement concordante avec les données de la littérature pédiatrique internationale, l'étude de Führer et al. (49) portant sur 213 enfants rapportent une étiologie idiopathique dans 80 % des cas, post-hépatite dans 9 % des cas, post-virale (hors hépatite) dans 7 % et toxique dans 4 %. De même, l'étude de Zigmé S. (14) retrouve 93,2 % d'AM idiopathiques contre 6,8 % d'AM d'origine infectieuse, et l'étude de KSPHO (11) retrouve 88% d'AM d'origine idiopathique, contre 6.7% acquise et 5.3% constitutionnelle.

Cependant, notre répartition diffère notablement de celle observée dans certaines séries régionales, comme l'étude de Baali.S à Fès (17), qui rapportait une prédominance de l'anémie de Fanconi (50 %), suivie des causes idiopathiques (37,5 %) et infectieuses (12,5 %). Cette divergence interpelle et souligne l'importance des facteurs géographiques, génétiques et des biais diagnostiques dans l'épidémiologie de l'AM.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la prédominance des formes « Idiopathiques » dans notre cohorte et dans la littérature :

- **Sous-diagnostic des causes infectieuses** : Il est fort probable que des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques d'hépatite virale passent inaperçues. L'absence d'antécédent clinique d'ictère et la normalisation transitoire des transaminases au moment du diagnostic de l'AM peuvent conduire à méconnaître cette étiologie et à poser à tort le diagnostic d'AM idiopathique.
- **Manque de recherche des clones HPN** : le syndrome HPN-AM peut se passer inaperçu sans signe d'hémolyse évident. En plus, la recherche d'un clone HPN par les tests historiques (test de Ham et test de lyse au saccharose) manque de sensibilité et de spécificité. Ces tests sont incapables de détecter les clones mineurs de HPN (population de cellules déficientes en GPI < 1-5%), qui sont pourtant identifiés par cytométrie en

flux de haute sensibilité chez près de 40 % des enfants atteints d'AM au moment du diagnostic (51). L'absence de recours systématique à la cytométrie en flux dans le bilan étiologique contribue donc à la sous-estimation de ce syndrome.

- **Accès limité au diagnostic génétique complet** : le diagnostic d'une téloméropathie ou de syndrome SAMD9/SAMD9L ou d'amégacaryocytose congénitale requiert un séquençage génétique spécialisé. L'indisponibilité de ces techniques pourrait conduire à un sous-diagnostic de certaines étiologies constitutionnelles qui seraient alors classées à tort dans la catégorie idiopathique.

En conclusion, la prévalence élevée des AM idiopathiques dans notre étude est probablement le reflet de plusieurs causes acquises ou constitutionnelles sous-diagnostiquées. Cette observation souligne la nécessité de mettre en œuvre une étude nationale multicentrique afin d'établir le profil clinique et génétique de l'AM dans la population pédiatrique marocaine.

VII. Prise en charge :

1. Traitement symptomatique :

Le principal objectif du traitement symptomatique, ou traitement de support est de pallier le déficit sanguin, de prévenir et traiter les complications, et de maintenir le patient en état stable en attendant une éventuelle greffe de la moelle osseuse. Il repose ainsi sur quatre piliers indissociables (1) :

- **Les transfusions de culots globulaires** pour corriger l'anémie, le seuil de transfusion entre (7 – 9 g/dL) est à adapter selon l'âge, la tolérance clinique, et les comorbidités.
- **Les transfusions de concentrés plaquettaires** pour prévenir le risque hémorragique devant une thrombopénie inférieure à 10000/mm³ ou un syndrome hémorragique actif.

- **La prévention et le traitement des infections liées à la neutropénie**, toute fièvre supérieure à 38,5°C une fois ou supérieure à 38°C à deux reprises à 4h d'intervalle est une urgence thérapeutique.
- **Le traitement de la surcharge en fer** est idéalement recommandé si la ferritinémie est > 500 µg/L, le bilan ferrique doit être fait tous les 2 à 3 mois selon le rythme des transfusions.

Dans notre série, la répartition des modalités thérapeutiques reflète les limites d'accès aux traitements curatifs dans notre contexte. En effet, la majorité des patients (70%) n'ont reçu qu'un traitement symptomatique, tandis que 22% ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur et seulement 8% ont pu être traités par une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette répartition déséquilibrée, fortement dominée par une approche palliative, n'est pas propre à notre centre.

Une observation similaire est rapportée au CHU de Brazzaville au Congo (52), où la grande majorité des patients n'ont reçu qu'un traitement symptomatique et malgré les efforts notables déployés par le Centre National de Transfusion Sanguine du Congo qui a vu son offre presque doubler en 2022, les besoins annuels en produits sanguins labiles ne sont pas encore couverts. Cette pénurie a des conséquences opérationnelles directes : les concentrés plaquettaires, par exemple, sont préparés exclusivement « sur demande » à la suite d'une prescription médicale, et leur délai d'obtention peut s'étendre sur plusieurs jours (52). Ces contraintes expliquent la prédominance du syndrome hémorragique comme la principale cause de décès chez les patients africains atteints d'aplasie médullaire (52). Ce constat met en lumière l'écart persistant entre les standards de soins internationaux et les réalités des systèmes de santé dans les pays à ressources limitées.

2. Traitement immunosuppresseur :

Il fait appel aux produits immunosuppresseurs associés à d'autres thérapeutiques dans des schémas prédéfinis selon l'étiologie.

2.1 Moyens thérapeutiques :

a. Sérum anti lymphocytaire (SAL) :

Le sérum anti-lymphocytaire constitue la première thérapeutique immunosuppressive ayant été employée dans la prise en charge de l'aplasie médullaire. Son administration nécessite une perfusion intraveineuse prolongée, d'une durée de six heures, précédée d'une prémédication antiallergique associant l'hydroxyzine et le paracétamol. La posologie recommandée est de 15 mg/kg/jour, administrée en une cure unique de cinq jours (1).

Les principaux effets indésirables du SAL incluent une aggravation transitoire de la leucopénie et de la thrombopénie, ainsi que la survenue d'une maladie sérique. Toutefois, l'incidence de cette dernière complication a été considérablement réduite depuis l'introduction de la corticothérapie prophylactique concomitante, à une posologie de 1 à 2 mg/kg (1).

Concernant l'origine animale du sérum, une étude menée par Vallejo et al. (53) a démontré une supériorité du SAL d'origine équine par rapport au SAL d'origine lapine. Cette étude, qui incluait soixante patients par groupe, a rapporté un taux de réponse hématologique à six mois de 68 % pour le SAL du cheval, contre 37 % pour le SAL du lapin. De plus, une différence significative en termes de survie a été observée à trois ans, en faveur du groupe ayant reçu le SAL du cheval (96 % contre 70–76 %).

Dans notre contexte, l'utilisation du sérum anti-lymphocytaire est limitée par des contraintes financières liées au coût élevé du traitement. Ces contraintes représentent un frein déterminant pour notre système de santé et pour les patients, souvent dans des situations socio-économiques précaires, et compromettent la qualité de la prise en charge dans notre unité.

b. Ciclosporine :

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur qui inhibe spécifiquement l'activation et la prolifération des lymphocytes T. La posologie habituelle est de 5 mg/kg/jour, répartie en deux prises. Cette posologie est ensuite adaptée en fonction de la ciclosporinémie résiduelle, de la fonction rénale et de la pression artérielle. Ces contre-indications sont l'insuffisance rénale sévère préexistante, HTA sévère et non contrôlée, les antécédents carcinologiques, une infection active non contrôlée (1).

Le traitement doit être poursuivi pendant un an à la dose optimale, puis diminué progressivement par paliers de 10 % sous surveillance régulière de l'hémogramme. En monothérapie, le taux de réponse globale à la ciclosporine est d'environ 30 à 40 %. Comme pour le SAL, l'efficacité est corrélée à la sévérité de la maladie, avec des taux de réponse d'environ 60 % pour les formes non sévères, 34 % pour les formes sévères et seulement 25 % pour les formes très sévères (31).

Dans notre série, six patients à différents stades de la maladie ont été traités par ciclosporine en monothérapie avec un taux de réponse globale de 20%, ce taux est inférieur à celui de l'étude de Marsh et al. (54) qui a montré dans le groupe traité par CsA seul, un taux de réponse global de 46 % (23% RC et 23% RP) ; notre faible taux de réponse global renforce, en creux, la nécessité d'utiliser une immunosuppression combinée à base de SAL- CsA d'emblée pour améliorer le pronostic des patients.

c. Association SAL-ciclosporine :

L'association du sérum anti-lymphocytaire et ciclosporine constitue le traitement de référence de l'aplasie médullaire, qu'elle soit sévère ou modérée, car elle démontre une efficacité supérieure à celle du SAL en monothérapie. Cette supériorité est illustrée par des taux de réponse à trois et six mois de, respectivement, 65 % contre 39 % et 70 % contre 46 % (31).

Dans notre série, un seul patient suivi pour une AM idiopathique sévère a été traité par cette association, une réponse partielle faible a été observée après six mois de traitement. En revanche, l'étude de la KSPHO (11) portant sur 470 enfants atteints d'AM acquise et traités par l'association SAL–CsA a rapporté des résultats plus favorables, et l'étude pédiatrique de Chandra et al. en Inde (55) a montré une réponse globale de 54 % dans le groupe AM sévère (2 RC et 4 RP) et de 33 % dans le groupe AM très sévère (3RP), pourtant 11 patients soit 55% étaient vivants sans réponse après 1 an de traitement.

d. Association d'Eltrombopag – SAL – ciclosporine :

L'association du sérum anti lymphocytaire, la ciclosporine et l'eltrombopag constitue désormais le traitement de référence pour les patients adultes atteints d'AM sévère ou très sévère non éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (56). L'ajout d'un eltrombopag, un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, au régime immunosuppresseur standard a démontré sa capacité à augmenter significativement les taux de réponse globale et complète. Cependant, les données concernant son efficacité et son innocuité dans la population pédiatrique restent limitées et ne s'appuient pas encore sur des preuves aussi robustes que chez l'adulte, provenant majoritairement d'études observationnelles ou de petites séries (57).

Les résultats de notre série reflètent cette incertitude. Sur deux patients traités, aucun n'a présenté de réponse hématologique après six mois de suivi. Le premier a reçu le schéma thérapeutique complet (SAL–ciclosporine–eltrombopag), tandis que le second n'a été traité que par l'association ciclosporine–eltrombopag.

Cette observation contraste avec les résultats encourageants rapportés par Lesmana et al. (58), bien que leur étude porte également sur un petit effectif (n=7), elle a montré un taux de réponse globale de 71% chez les enfants ayant reçu l'eltrombopag en association avec 29% de réponses complètes après 6 à 12 mois de traitement ; une cohorte plus large avec un suivi plus long est nécessaire pour confirmer la durabilité de cette réponse.

e. Les androgènes :

Les androgènes ont été utilisés seuls pour traiter les aplasies médullaires dans les années 1960 et depuis en association avec le SAL, mais l'avènement de la Ciclosporine en 1984, a restreint l'usage de l'association SAL –androgènes. Une étude Allemagne (59) sur 70 patients atteint d'anémie de Fanconi ayant reçu un traitement par androgènes entre juillet 1976 et septembre 2014, a identifié un taux de réponse globale à 68%, au niveau de l'hémoglobine (n = 25), de la numération plaquettaire (n = 21) et/ou du nombre absolu de neutrophiles (n = 13). L'augmentation médiane de l'hémoglobine était de 6,5 mg/dL, de la numération plaquettaire de 70 000/mm³ et du nombre absolu de neutrophiles de 1530/μL. Cependant l'androgénothérapie a été interrompu à cause d'aberrations cytogénétiques (n = 9), d'absence de réponse (n = 7), d'un adénome hépatique (n = 6), de la progression vers un syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (n = 3), de la stabilisation des paramètres sanguins (n = 3), de la résolution de la cytopénie secondaire à un mosaïcisme (n = 1), d'une virilisation (n = 1), et du développement d'un carcinome anogénital (n = 1).

L'étude de Jaime Pérez et al. (48) a objectivé l'intérêt des androgènes en cas d'absence d'autres immunosuppresseurs, l'étude a été faite sur 50 patients : Treize patients entre 4–56 ans ont été transplantés et trente-sept patients entre 6–85 ans n'étaient pas éligibles à la transplantation traitée avec du danazol et des mesures de soutien. La survie globale à cinq ans était en faveur du groupe de transplantation (92% vs 41%). Néanmoins, le taux de réponse global était de 46 % chez la population traité par danazol avec un temps médian de réponse de 3 mois. Ce résultat démontre une activité clinique non négligeable dans une population n'ayant pas d'autre option thérapeutique et positionne les androgènes comme une alternative palliative lorsque les traitements de référence ne sont pas disponibles.

Cependant, cette efficacité modérée doit être nuancée au regard des résultats observés dans notre série, dans laquelle un patient suivi pour anémie de Fanconi modérée a bénéficié d'un traitement par androgène seul, sans réponse hématologique après 6 mois du traitement avec une évolution défavorable vers une LAM survenue après 3 ans et demi de suivi.

f. Mycophénolate Mofétil :

Le Mycophénolate Mofétil est un dérivé synthétique de l'acide mycophénolique. C'est un antagoniste compétitif de l'inosine phosphate 62 déshydrogénase, il s'agit d'un inhibiteur concurrentiel de l'inosine phosphate 62 déshydrogénase, enzyme essentielle à la synthèse de novo des bases puriques, largement utilisé dans prophylaxie de la GVHD aiguë après une transplantation allogénique de moelle osseuse stimulée par le G-CSF sans montrer plus d'efficacité que le SAL sur l'AM (60).

Dans notre série, un seul patient a bénéficié de l'association ciclosporine-Mycophénolate Mofetil sans réponse hématologique après 6 mois du traitement ; ce qui confirme que le MMF n'est pas une alternative efficace au SAL dans le traitement de l'AM.

2.2 Indications thérapeutiques :

a. Anémie de Fanconi :

L'apparition de besoins transfusionnels ou d'anomalies clonales de mauvais pronostic doit faire discuter l'allogreffe de moelle si un donneur HLA compatible géno ou phéno-identique 10/10 est identifié, les allogreffes alternatives doivent faire l'objet d'une discussion en RCP compte tenu des résultats encore préliminaires ; et en absence de donneur compatible, les soins de supports ou les androgènes peuvent être proposés (1).

b. Dyskératose congénitale :

Les androgènes peuvent être proposés en 1ère ligne en cas d'atteinte hématologique sévère. L'allogreffe peut être proposée en cas d'échec, si un donneur 10/10 non porteur est identifié, avec un conditionnement adapté et après avoir éliminé une contre-indication liée aux autres atteintes d'organe (1).

c. Amégacaryocytose congénitale :

La prise en charge thérapeutique repose sur la greffe de moelle après un conditionnement myéloablatif spécifique, elle se complique fréquemment de non prise de greffon probablement liée au déficit en thrombopoïétine, l'utilisation de l'eltrombopag en 2ème intention est recommandée chez ces patients (1).

d. Aplasia médullaire acquise :

L'indication du traitement dépend de la sévérité : une aplasia médullaire sévère ou une forme modérée nécessitant des transfusions répétées sont des indications à un traitement spécifique à base d'immunosuppresseurs ou de GCSH. L'association SAL – ciclosporine est le traitement immunosuppresseur de référence (1).

3. Greffe de cellule souche hématopoïétique :

La greffe de cellule souche hématopoïétique (GCSH) type allogénique consiste à remplacer le tissu hématopoïétique déficient d'un patient par une moelle osseuse issue d'un donneur sain et compatible (1). Elle est indiquée pour les patients âgés de 40 ans ou moins et ayant un donneur géno-identique, dans les 100 jours qui suivent le diagnostic en respectant un conditionnement spécifique à chaque étiologie (61). La première GCSH au Maroc a été faite en juillet 2004 au CHU Ibn Rochd de Casablanca (62).

3.1 Choix du donneur :

Les donneurs sont généralement des frères ou des sœurs porteurs des mêmes antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité : système HLA classe I A et B, classe II DP, DQ et DR. Chaque patient bénéficie d'une probabilité de 25% d'avoir un frère ou une sœur de génotype HLA identique ; et en absence de concordance au sein de la fratrie, on cherche des donneurs non apparentés qui portent volontaire et anonyme pour le don de la moelle (63).

Le Centre de Référence des aplasies médullaires a mené une étude internationale (64) en 2024 avec le Groupe Européen de Greffe de Moelle sur 1652 patients atteint d'aplasie médullaire réfractaire aux traitements immunosuppresseurs, recevant soit une greffe non apparentée compatible 10/10^{ème} (1106 patients), soit une greffe non apparentée dite 9/10^{ème} (1 incompatibilité ; 340 patients), soit une greffe haplo-identique dite 8/10^{ème} (donneur familial 50% compatible ; 206 patients).

Cette étude (64) démontre que les greffes non apparentées compatibles produisent de meilleurs résultats et devraient être privilégiées, car il existe un risque accru de non prise et de GVHD avec les 2 autres types de greffe, et une moins bonne survie à long terme sans complications (81% pour les donneurs non apparentés compatibles, 65% pour les donneurs non apparentés 9/10ème et 54% pour les donneurs haplo-identiques).

Dans notre série, trois patients ont été allogreffés à partir d'un donneur apparenté et un seul patient a bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques à l'étranger, à partir d'un donneur non apparenté.

La réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) dans notre contexte se heurte à des obstacles multidimensionnels. Le premier écueil est d'ordre économique, avec un coût prohibitif avoisinant les 90 000 euros au Maroc et près de trois millions de dirhams à l'étranger (62). Cette barrière financière s'en trouve considérablement renforcée par la difficulté à identifier un donneur compatible. En effet, l'absence d'un registre national de donneurs de moelle osseuse condamne un pourcentage élevé de patients, dépourvus de donneur familial, à une impasse thérapeutique. Comme le souligne l'article de Loukhniati et al. (62) sur le bilan d'activité de l'unité de greffe de moelle osseuse du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech entre 2012-2018, l'ACSH demeure une option minoritaire en pratique hématologique nationale, malgré son potentiel curatif. Au-delà du coût et de l'accès aux donneurs, le développement de cette activité est entravé par une série de défis organisationnels. Ceux-ci incluent la lourdeur des démarches administratives, source de retards préjudiciables, notamment pour les patients les plus urgents, ainsi que les ruptures d'approvisionnement récurrentes en médicaments de conditionnement. Enfin, la difficulté à assurer une continuité face à une demande croissante expose les patients à un risque accru de rechute ou de décès dans l'attente de la greffe (62).

3.2 Type du greffon :

Le greffon peut provenir de trois sources :

- Moelle osseuse : Le donneur est prélevé sous anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques postérieures ou des crêtes iliaques antérieures et du sternum. À chaque aspiration, une faible quantité de moelle (3 à 5 ml) est prélevée pour avoir une quantité totale de 10 ml/kg de poids du receveur (63).
- Sang périphérique : Il est possible de réaliser un greffon de cellules souches périphériques à partir d'un échantillon sanguin en utilisant la technique de cytophérèse, après stimulation du donneur par des facteurs de croissance hématopoïétiques (63).
- Sang du cordon : Les cellules du sang placentaire sont prélevées à la naissance et congelées, la quantité de cellules nucléées nécessaire est de l'ordre de 3×10^7 /kg de poids du receveur (63).

La technique de prélèvement la plus couramment utilisée est le greffon médullaire. La raison principale de cette préférence est liée à la composition cellulaire du greffon, les greffons de cellules souches périphériques, mobilisées par les facteurs de croissance hématopoïétiques, contiennent une quantité significativement plus élevée de lymphocytes T matures par rapport au greffon médullaire, cette charge lymphocytaire T accrue expose le receveur à un risque plus élevé de GVHD aiguë et chronique, ce qui représente une cause majeure de morbidité et de mortalité post-greffe (65).



Figure 39 : Prélèvement d'un greffon médullaire (17)

3.3 Critères de réussite :

Les critères pré-greffe favorables sont :

- **Un nombre réduit de transfusions antérieures** : Le nombre de transfusions de concentrés plaquettaires est un facteur pronostique majeur, les transfusions itératives augmentent le risque d'allo-immunisation du receveur contre les antigènes des cellules du donneur, ce phénomène élève significativement le risque d'échec de prise de greffe et de GVHD (1).
- **Un intervalle de temps court entre le diagnostic et la greffe** : Ce délai réduit l'exposition aux complications de la pancytopenie, notamment les infections et les réactions d'immunisation liées aux transfusions (1).

3.4 Conditionnement pré-greffe :

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques implique la réalisation préalable, chez le receveur, d'un traitement dit « conditionnement », qui a pour objectif de détruire le système immunitaire lymphocytaire T du receveur pour prévenir le rejet du greffon (1).

Le choix du régime de conditionnement est crucial et doit être adapté à l'étiologie, qu'au profil du patient (âge, comorbidités, statut transfusionnel) pour optimiser l'équilibre entre l'efficacité (prévention du rejet) et la tolérance (minimisation des complications à long terme) (1).

Tableau IX : Répartition des conditionnements selon l'étiologie (1)

Aplasia médullaire idiopathique	
Donneur géno-identique	CY 50mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2) et ATGa (12.5 mg/Kg) L'immunosuppression après allogreffe associe de la CsA (3 mg/kg/j en iv dès J-3) à du méthotrexate (15 mg/m ² J1, 10 mg/m ² à J3, J6 +/- J11)
Donneur non apparenté compatible (HLA 10/10) en 2ème ligne ou plus	FLU 30mg/m ² /j x 4j (J-6 à J-3), CY 30 mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3) et ATG 3,75mg/Kg/j x 2j (J-2 à J-1) - FLU 30mg/m ² /j x 5j (J-7 à J-3), CY 60mg/Kg/j x 2j (J-3 à J-2) et alemtuzumab 0,3mg/Kg/j x 3j (J-6 à J-4) L'immunosuppression après allogreffe est similaire à celle utilisée pour les donneurs géno-identiques
Donneur non apparenté compatible (HLA 10/10) en première ligne	FLU 30mg/m ² /j x4j (J-6 à J-3), CY 30 mg/kg/j x4j (J-6 à J-3), et ATG lapin 3.75 mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3).
Donneur non apparenté non-compatible (HLA 9/10)	FLU 30mg/m ² /j x 4j (J-6 à J-3), CY 30mg/kg/j x 4j (J-6 à J-3) et ATG lapin 3,75mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (FCA TBI) - FLU 30mg/m ² /j x 4j (J-6 à J-3), CY 30mg/kg/j x 4j (J-6 à J-3) et alemtuzumab 0,2mg/Kg/j x 5j (J-7 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) (FCC TBI) L'immunosuppression après allogreffe est similaire à celle utilisée pour les donneurs géno-identiques

Prise en charge de l'aplasie médullaire chez l'enfant au sein du service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Marrakech

Cordon	FLU 30mg/m ² /j x 4j (J-6 à J-3), CY 30mg/Kg/j x 4j (J-6 à J-3) et ATG lapin 2,5mg/Kg/j x 2j (J-4 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) L'immunosuppression après allogreffe consiste en de la CsA seule
Greffe haplo-identique	ATG 0.5 mg/kg/j à J-9, ATG 2 mg/kg/j x2j, (J-8 à J-7), FLU 30mg/m ² /j x 4j (J-6 à J-2), CY 14,5mg/Kg/j x 2j (J-6 à J-5) et TBI 2 gray (J-1) L'immunosuppression après allogreffe consiste en CY 50 mg/kg/j x 2j (J3 et J4), tacrolimus (J5) et Mycophénolate (J5 à J35)

Maladie de Fanconi	
Donneur géno-identique	FLU 30mg/m ² /j x 3j (J-4 à J-2), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j iv dès J-1) et Mycophénolate (J+1 à J+45).
Donneur non apparenté compatible (HLA 10/10) en première ligne	BU 75% de la dose RCP/kg x4/j pendant 2 jours (J-7- J6), FLU 30mg/m ² x 3j (J-5 à J-3), CY 10mg/Kg/j x 4j (J-5 à J-2) et ATG lapin 2,5mg/Kg/j x 4j (J-4 à J-1) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA (3 mg/kg/j iv dès J-1) et Mycophénolate 15 mg/kg x2/j (J1 à J45).
Haplo identique	Avec CD34 sélection / T déplétion αβ in vitro : Bu 0,6 à 0,8 mg/kg/dose x2 doses /jours pendant 2 jours (J-7 à J-6), FLU 35 mg/m ² /j de J-5 à J-2, CY 10 mg/kg/j de J-5 à J-2, ATG lapin 2,5 mg/kg/j de J-5 à J-2, prophylaxie GVHD par ciclosporine Avec T déplétion in vivo : Campath 0.1 mg/kg J-5, 0.2 mg/kg x2j (J-4 et J-3), FLU 30mg/m ² de J-6 à J-2, TBI 2Gy à J-1, PTCy 25 mg/kg/j à J3 et J4, prophylaxie de la GVHD par ciclo MMF et campath 0.1 mg/kg J5
Cordon	CY 10 mg/kg/j x4j (J-6 à J-3), FLU 30mg/m ² /j x 4j (J-6 à J-3), et ATG lapin 2,5 mg/Kg/j x 2j (J-2 à J-3) et TBI 2 gray (J-1) L'immunosuppression après allogreffe associe CsA 3 mg/kg/j (dès J-3) et Mycophénolate 30mg/kg/j (J1 à J28).
Téломéropathie	
Donneur géno-identique et donneur non apparenté compatible (HLA 10/10)	FLU 30mg/m ² /j x 5j (J-7 à J-3), CY 60mg/Kg/j x 2j (J-3 à J-2) et alemtuzumab 0,3mg/Kg/j x 3j (J-6 à J-4)

3.5 Complications post-greffe :

a. Non prise et rejet du greffon :

L'échec de prise du greffon, ou non-prise, constitue une complication grave de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il se définit par l'absence de reconstitution hématopoïétique autonome et persistante après la transplantation. Sur le plan physiopathologique, la non-prise peut résulter de deux mécanismes principaux, parfois intriqués : un rejet immunologique du greffon ou une inhibition toxique ou infectieuse de l'hématopoïèse (63).

Le rejet immunologique est principalement médié par la persistance, malgré le conditionnement pré-greffe, de lymphocytes T cytotoxiques du receveur. Ces lymphocytes, spécifiquement dirigés contre les antigènes HLA du donneur, parviennent à s'activer et à lyser les cellules souches du greffon, empêchant ainsi toute implantation durable.

Plusieurs facteurs favorisent ce phénomène de rejet :

- **La disparité HLA entre le donneur et le receveur** : Plus l'incompatibilité est importante (notamment en cas de donneur non apparenté ou haplo-identique), plus le risque de reconnaissance allogénique et de réaction immune est élevé (63).
- **L'intensité insuffisante de l'immunosuppression du conditionnement pré-greffe** : un conditionnement atténué ou une immunosuppression post-greffe inadéquate peut laisser persister un contingent lymphocytaire T de l'hôte suffisant pour initier le rejet (63).
- **La dose cellulaire insuffisante du greffon** : L'utilisation d'un greffon pauvre en cellules souches CD34+ fournit une masse cellulaire insuffisante pour surmonter la réponse immune résiduelle de l'hôte, augmentant ainsi la probabilité d'échec de la greffe (63).

L'autre mécanisme, l'inhibition de l'hématopoïèse, est d'origine non immune. Il peut être provoqué par une toxicité médicamenteuse (notamment par certains antibiotiques ou antiviraux), une infection virale active (telle qu'une infection à cytomégalovirus, ou à parvovirus B19), ou un microenvironnement médullaire inadéquat chez le receveur (63).

Dans notre série, parmi les quatre patients allogreffés, un seul patient soit 25% s'est compliqué de non prise de greffon, résultat concordant avec l'étude de Chadili et al. (63) ne montrant aucun cas de rejet. Par contre l'étude de Jeong DC (11) a montré un rejet de greffe dans 20,0 % (n =33), sans différence significative selon le type du donneur avec 17,6 % pour les donneurs apparentés compatibles, 20,0 % pour les donneurs familiaux et 26,3 % pour les donneurs non apparentés.

b. Réaction du greffon contre l'hôte :

La maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD est la principale complication des greffes de moelle osseuse, elle est due à la reconnaissance par les lymphocytes T du donneur des antigènes d'histocompatibilité différents du receveur, ce qui provoque la lyse des cellules de l'hôte (63).

Il existe deux formes de GVHD :

- **GVHD aiguë :**

La maladie du greffon contre l'hôte aiguë représente la complication la plus redoutée de l'allogreffe de CSH, constituant une cause majeure de morbidité post-greffe. Sa pathogénie repose sur une réaction immunologique où les lymphocytes T du greffon, reconnaissant les antigènes du receveur comme étrangers, attaquent les tissus de l'hôte. Classiquement, la GVHD aiguë survient dans les 100 jours suivant la transplantation avec un pic de fréquence autour de la troisième à la quatrième semaine. Ses manifestations cliniques sont polymorphes et résultent de l'atteinte d'organes cibles, principalement la peau, le tube digestif et le foie (63).

On observe ainsi fréquemment des éruptions cutanées maculo-papuleuses, souvent prurigineuses, pouvant évoluer vers une dermatose bulleuse. L'atteinte digestive se traduit par des diarrhées aqueuses ou sanglantes, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, reflétant une entéropathie sévère. Une élévation de la bilirubine et des enzymes cholestatiques signe l'atteinte hépatique (63).

La prise en charge thérapeutique de la GVHD aiguë repose sur un traitement immunosuppresseur intensif. Le traitement de première intention associe une corticothérapie intraveineuse à forte dose (généralement 2 mg/kg/j de méthylprednisolone) à la poursuite ou l'optimisation d'un anticalcineurine : ciclosporine ou tacrolimus (63). L'évaluation de la réponse thérapeutique doit être réalisée de manière rigoureuse et quotidienne en début de traitement. Cette vigilance est cruciale pour identifier précocement les formes corticorésistantes, définies par une absence d'amélioration après 3 à 5 jours de traitement ou une progression des symptômes sous corticoïdes. La survenue d'une corticorésistante nécessite l'introduction rapide d'un traitement de seconde ligne, tel que le Mycophénolate Mofétil, des anticorps anti-lymphocytes T (63).

Parallèlement, la prévention de la GVHD aiguë en période post-greffe immédiate est primordiale, elle est habituellement assurée par une association immunosuppressive, le plus souvent ciclosporine/méthotrexate ou ciclosporine/Mycophénolate Mofétil (63).

Dans notre série, l'incidence de la GVHD aiguë a été remarquablement faible, avec un seul patient ayant développé cette complication. Malheureusement, l'évolution a été fatale, conduisant au décès du patient à J+80 post-greffe. Ce résultat est congruent avec les données rapportées par Chadili et al. (63) qui n'a observé qu'un seul cas de GVHD aiguë viscérale. En revanche, ces taux sont notablement inférieurs à ceux publiés par Jeong DC et al. (11) qui rapporte une incidence de GVHD aiguë de grade II ou plus, de 20,4 % avec des donneurs apparentés compatibles, et de 39,5 % avec des donneurs non apparentés.

Tableau X : Stade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë par organe (67)

Stade	Peau	Foie	Intestin
1	Éruption maculopapuleuse touchant moins de 25 % de la surface corporelle	Bilirubine 2-3 mg/dl (34-50 µm/l)	Diarrhée > 500 ml/j ou nausée, anorexie ou vomissement avec confirmation d'une GVHD dans le tractus gastro-intestinal haut par biopsie
2	Éruption maculopapuleuse touchant 25 % à 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6 mg/dl (51-102 µm/l)	Diarrhée > 1 000 ml/j
3	Éruption maculopapuleuse touchant plus de 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15 mg/dl (103-255 µm/l)	Diarrhée > 1 500 ml/j
4	Érythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine >15 mg/dl (> 255 µm/l)	Diarrhée > 1 500 ml/j + douleurs abdominales ± iléus

Tableau XI : Grade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë (67)

Grade	Atteinte par organe
I	Peau : 1 à 2
II	Peau : 1 à 3 Intestin et/ou foie : 1 Altération modérée de l'état général
III	Peau : 2 à 3 Intestin et/ou foie : 2 à 3 Altération marquée de l'état général
IV	Peau : 2 à 4 Intestin et/ou foie : 2 à 4 Altération majeure de l'état général

- **GVHD chronique :**

La maladie du greffon contre l'hôte chronique survient classiquement au-delà du 100^e jour post-greffe, bien que des formes précoces puissent se manifester avant ce délai. Le diagnostic repose sur les critères de la conférence de consensus des National Institutions of Health (NIH) révisés en 2014. Selon ces critères, il est nécessaire de retrouver au moins un signe diagnostique c'est-à-dire un signe ou symptôme considéré comme suffisamment spécifique pour affirmer le diagnostic sans recours à des examens complémentaires, ou à défaut, au moins un signe distinctif confirmé par un examen paraclinique tel qu'une biopsie histologique. Cette confirmation peut concerner le même organe ou un organe différent. L'établissement du diagnostic impose également l'exclusion rigoureuse des diagnostics différentiels pouvant mimer la GVHDc, tels que les toxidermies, les infections ou les manifestations liées à la maladie initiale (63).

Tableau XII : Signes cliniques de la GVHDc selon la NIH 2014 (67)

	Diagnostique	Distinctif	Commun à la GVHDa et GVHDc
Peau	Poikilodermie, Lichen plan ou scléreux, sclérose profonde, manifestation de type Morphée	Poikilodermie, Lichen plan ou scléreux, sclérose profonde, manifestation de type Morphée	Poikilodermie, Lichen plan ou scléreux, sclérose profonde, manifestation de type Morphée
Ongles		Dystrophie, onycholyse, perte d'ongle, Pterygium unguis	
Cuir chevelu		Alopécie	
Yeux	Lichen Plan	Xérostomie, atrophie muqueuse, pseudomembranes, ulcérations	Gingivite, mucite, érythème, douleur
Tractus génital	Lichen plan ou scléreux. Femme : sténose vaginale, fusion labiale/clitoridienne	Erosions, Fissures, Ulcères	

	Homme : phimosis, sténose méatale/urétrale		
Tractus gastrointestinal	Sténose du tiers sup ou moyen de l'œsophage		Anorexie, Nausée/Vomissements, Diarrhées, perte de poids, troubles de croissance
Foie			Elévation de la bilirubine totale, des PAL et des ALAT > 2x les valeurs normales
Poumon	Bronchiolite oblitérante	Air piégé et bronchectasies observés sur le scanner thoracique	
Muscles, articulations	Fasciite, Raideur articulaire ou contracture	Myosite, Polymyosite	

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité et à l'étendue des manifestations cliniques. Pour les formes légères à modérées et localisées, une corticothérapie locale (crèmes, collyres, bains de bouche) associée à des mesures symptomatiques est recommandée. En revanche, l'indication d'un traitement systémique immunosuppresseur est retenue devant une GVHDc sévère, une atteinte pulmonaire (notamment la bronchiolite oblitérante), ou une atteinte multi systémique concernant plus de trois organes. Le traitement de première ligne dans ces situations consiste en une corticothérapie générale à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. Celle-ci peut être associée d'emblée, ou secondairement en cas de réponse insuffisante, à un inhibiteur de la calcineurine (Ciclosporine ou Tacrolimus), permettant souvent une épargne cortisonique (63).

La réponse thérapeutique est évaluée périodiquement selon les scores NIH, et un traitement de deuxième ligne est envisagé en cas de corticodépendance, de corticorésistance ou de progression sous traitement initial (63).

Dans notre série, aucun cas de GVHD chronique n'a été observé parmi les quatre patients suivis. Cette observation, bien que surprenante au regard de l'incidence élevée décrite dans la littérature, pourrait être liée aux nombres limités des patients.

c. Complications infectieuses :

Les virus du groupe Herpès sont responsables des infections les plus courantes dans les premiers mois suivant une greffe, le virus Herpès simplex au cours des premiers mois, le CMV entre le deuxième et le cinquième mois, et enfin les virus de la varicelle et du zona autour du sixième mois (63).

Notre série rapporte un cas de décès précoce, survenu au huitième jour post-greffe, consécutif à une infection au CMV. Ce type de complication infectieuse est également décrit par l'étude de Chadili et al. (63), bien que non fatale dans leur cas, le tableau clinique s'est présenté par une œsophagite ulcérée et une gastrite pétéchiale d'origine CMV.

d. Complications liées au conditionnement :

• **La maladie veino-occlusive :**

La maladie veino-occlusive ou syndrome d'obstruction sinusoidal (SOS) résulte de microangiopathies thrombotiques chez le patient allogreffé, ces dernières peuvent être soit d'origine médicamenteuse (anticalcineurine : ciclosporine ou tacrolimus, inhibiteurs de mTOR), soit infectieuses ou associées à la réaction du GVHD (67).

Elles doivent être suspectées devant l'absence de rendement transfusionnel plaquettaire ou la survenue secondaire d'une thrombopénie, une anémie régénérative, la présence de schizocytes au frottis, une hypertension artérielle sévère, une insuffisance rénale ou des manifestations neurologiques. La prise en charge est essentiellement étiologique : traitement de l'infection ou de la GVHD, arrêt des médicaments incriminables, et sa prévention est toujours indiquée au cours de la GCSH avec le défibrotide (67).

- **Cystite hémorragique :**

La cystite hémorragique est habituellement observée après conditionnement comportant de fortes doses de cyclophosphamide. L'hyperhydratation et l'administration de Mesna sont systématique en prévention, le traitement est essentiellement symptomatique : Hyperdiurèse, irrigation vésicale, transfusions de concentrés de plaquettes d'aphérèse et concentrés globulaires, antalgiques et rarement électrocoagulation par voie endoscopique (68).

VIII. Suivi :

1. Rythme des consultations:

La surveillance des patients doit être multidisciplinaire, coordonnée par l'onco-hématologue pédiatre en étroite collaboration avec d'autres spécialistes. Le rythme de surveillance dépend du degré de sévérité de l'aplasie médullaire et de la dépendance transfusionnelle, il peut varier entre 3-4 consultations /mois, la majorité des patients dans notre série ont un rythme de suivi de 1-2 consultations/mois.

2. Suivi post transfusionnel:

- Recherche d'une allo-immunisation : RAI au 10e jour, RAI 1 mois plus tard
- Recherche d'une maladie infectieuse transmissible : sérologies virales au quatrième mois (anticorps anti-VHC, anti-VIH1+2, anti-HBc, antigène HBs...) et dosage des ALAT
- Recherche d'une surcharge en fer

Dans notre série, le bilan du suivi post-transfusionnel a mis en évidence une prévalence d'hémochromatose secondaire de 25 % (n=11). Si cette surcharge en fer constitue la complication la plus fréquente dans notre cohorte, son incidence reste notablement plus faible que celle rapportée par l'étude de Elmkaddem au CHU de Fès (69), qui observait une prévalence de 46 % (n=6) sur un profil de treize patients suivi pour anémie de Fanconi.

3. Surveillance du traitement par ciclosporine :

- Ciclosporinémie
- Hémogramme
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale)
- Bilan rénal : ionogramme sanguin, urémie, créatininémie et calcul de la clairance de la créatinine.
- Exploration d'une anomalie lipidique (CT, HDL-C, TG, calcul de la concentration plasmatique de LDL-C).

Dans notre série, nous n'avons noté aucun effet indésirable lié à la ciclosporine ; en revanche, l'étude de Chadili et al. (63) rapporte un cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) imputable à la ciclosporine.

4. Surveillance hématologique à long terme :

Le suivi idéal des patients, tel que décrit dans la littérature (1), repose sur un bilan biologique annuel : recherche du clone HPN, ainsi qu'un myélogramme avec cytogénétique tous les 12 à 18 mois pour suivre le risque d'évolution clonale.

Notre pratique rétrospective s'écarte de ce standard, cette absence de données longitudinales nous empêche de documenter précisément l'incidence de ces complications, et pourrait conduire à une sous-estimation de leur prévalence réelle dans notre cohorte.

5. Surveillance particulière des patients atteints de la maladie de Fanconi :

Les patients porteurs de mutations bialléliques des gènes FANCD1 /BRCA2, FANCI/BRIP1 et FANCN/PALB2 présentent un risque élevé de cancers de types variés : tumeurs cérébrales (médulloblastomes surtout), néphroblastomes ou neuroblastomes, et peuvent être associés à des hémopathies malignes : LAM, et de façon plus remarquable, LAL de la lignée T plus souvent que B (70).

Les directives de dépistage du cancer émises par l'American Association of Cancer Research et le Fanconi Anemia Research Fund comprennent les éléments suivants : dépistage régulier du cancer de la peau, auto-examens bucco-dentaires mensuels (ou avec l'aide des parents), examen de la cavité buccale tous les six mois, dépistage annuel des tumeurs épidermoïdes céphaliques et cervicales par un oto-rhino-laryngologiste à partir de l'adolescence, évaluation gynécologique annuelle, IRM pour détecter le cancer du sein à partir de l'âge de 20 ans, oesophagoscopie/coloscopie annuelle à partir de l'âge de 20 ans, échographie abdominale annuelle pour détecter les tumeurs du foie, les tumeurs du rein ou le neuroblastome. Ce dépistage est accru pour les patients atteints de GVHDc et de mutation BRCA2 (71).

Notre étude est toutefois limitée par le manque du suivi pluridisciplinaire au long cours. Cette lacune observationnelle souligne la nécessité de mettre en place des programmes structurés de suivi à long terme pour cette population afin d'améliorer la détection précoce de ces tumeurs.

IX. Evolution :

1. Favorable :

L'évolution était favorable avec guérison chez seulement 11% des patients (n=6).

Le profil des quatre patients ayant atteint une rémission complète (RC) se répartissait comme suit :

- Deux patients atteints d'une AM acquise, traités exclusivement par une prise en charge symptomatique, sont en rémission depuis respectivement 9 ans et 5 ans.
- Deux patients suivis pour une AM idiopathique : l'un traité par ciclosporine est en rémission depuis 7 ans, et l'autre, ayant bénéficié d'une GCSH, est en rémission depuis 1 an.

À l'inverse, les deux patients ayant présenté une bonne réponse partielle (BRP), se caractérisant par une thrombopénie isolée persistante, étaient suivis pour une AM idiopathique et avaient été traités par un traitement symptomatique seul. Ils ont atteint cette réponse depuis respectivement 10 ans et 18 mois.

Cette répartition suggère fortement que le profil individuel du patient et l'étiologie sous-jacente de l'aplasie médullaire jouent un rôle déterminant dans la probabilité de guérison.

2. Complications :

2.1 Les anomalies clonales bénignes :

Contrairement à l'étude de Parvez Ahmed et al. (43) qui a objectivé l'évolution de sept cas vers une HPN clinique après un intervalle médian de 66 mois, notre série ne permet pas d'évaluer ce risque de transformation. En effet, la recherche systématique d'un clone HPN par cytométrie en flux n'a pas été réalisée lors du suivi. Par conséquent, cette limite méthodologique ne nous permet pas d'exclure la présence de petits clones asymptomatiques, conduisant vraisemblablement à une sous-estimation de la prévalence réelle de l'HPN au sein de notre cohorte.

2.2 Les anomalies malignes :

Dans notre série, 7 % (n=3) des patients ont évolué vers une LAM, un résultat qui s'inscrit dans la gamme des risques rapportés dans la littérature internationale. Ces données sont cohérentes avec celles du registre tunisien de l'anémie de Fanconi (27), qui indique des taux de transformation de 4 % en SMD et de 6 % en leucémie aiguë ; et avec l'étude de Parvez Ahmed et al. (43) qui a documenté une évolution vers une LAM chez 2,4 % des patients et vers un SMD chez 3 % d'entre eux, avec des délais médians respectifs de 72 et 44 mois, cette étude (43) a également rapporté la survenue d'un SMD chez trois patients atteints d'HPN après des intervalles de 10 à 144 mois. En plus la revue de Alter BP (72) a objectivé sur mille trois cents cas d'AF, 9 % atteint d'une leucémie aiguë (principalement LAM), 7 % d'un syndrome myélodysplasique, 5 % d'une tumeur solide et 3 % d'une tumeur hépatique, les tumeurs solides

les plus fréquentes étaient les carcinomes des voies aérodigestives et gynécologiques. Cette étude (72) montre que chez 25 % des patients atteints de cancer, la malignité était apparue avant le diagnostic d'AF, et la probabilité cumulative estimée de développement d'une tumeur solide chez les patients atteints d'anémie de Fanconi serait de 76 % à l'âge de 45 ans.

Ces observations sont consolidées par une vaste étude prospective multinationale (55) publiée en 2022, portant sur plus de 1 000 patients suivis pendant une médiane d'environ neuf ans, cette étude a établi que l'intervalle médian entre le diagnostic d'AM ou d'HPN et la transformation en SMD/LAM était de 4,5 ans. Elle a surtout objectivé une incidence cumulée à 10 ans de SMD/LAM de 11,6 % chez les patients non greffés, alors qu'aucune évolution de ce type n'a été observée dans la cohorte des patients allogreffés. Enfin, cette étude a identifié deux facteurs de risque indépendants associés à une probabilité accrue de transformation clonale : la réponse au traitement immunosuppresseur et l'âge au diagnostic de l'AM/HPN.

3. Décès :

Le taux de mortalité global dans notre cohorte était de 46 % (n=24). Le décès est survenu après un délai médian de 10 mois (extrêmes : 1,5 mois – 3 ans). Parmi les causes de décès documentées, un syndrome hémorragique était impliqué dans 40 % des cas et un syndrome infectieux dans 25 % des cas. Les causes de décès n'étaient pas précisées dans les dossiers médicaux pour les cas restants (35 %).

Ce résultat rejoint les constats d'autres séries africaines pédiatriques, qui rapportent des taux également significatifs : respectivement 34,6 % dans la série de Zigmé S. à Bamako (14), 12,5 % dans celle de Baali S. à Fès (17) et 25 % dans l'étude de Benzerdjeb et al. (32) à Tlemcen. Ces auteurs attribuent principalement cette surmortalité dans leur contexte à trois facteurs : l'indisponibilité de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les pénuries de produits sanguins labiles et le faible niveau socioéconomique des patients.

Concordant avec ces observations, la mortalité élevée de notre cohorte semble imputable à une conjonction de facteurs similaires. Le premier est l'inaccessibilité à la greffe de CSH, privant les patients éligibles du seul traitement curatif disponible. À cela s'ajoutent un retard diagnostique fréquent et des contraintes socio-économiques majeures. Ces dernières constituent des obstacles décisifs, compromettant tant la continuité des soins que la rigueur du suivi ambulatoire.

X. Pronostic :

1. Facteurs pronostiques:

Les facteurs pronostiques décrits dans la littérature (73) sont :

- L'âge : Le pronostic chez l'enfant est plus sévère par rapport à l'adulte.
- Mode évolutif : Une AM aigue est d'évolution péjorative.
- Degré de l'aplasie médullaire : Une neutropénie inférieure à 500/mm³ est un argument péjoratif, la conservation totale d'une lignée est un argument favorable.
- Biologie moléculaire : La présence d'une monosomie 7 est un facteur de mauvais pronostic lié à un risque élevé d'évolution vers une leucémie aiguë.

Concernant notre série, l'analyse des données a mis en évidence deux facteurs pronostiques marqués : le degré de sévérité de l'aplasie médullaire, confirmant ainsi les données de la littérature, et un retard diagnostique supérieur à six mois. Ce dernier élément, bien que moins fréquemment cité, semble avoir eu un impact significatif sur l'évolution de nos patients, en retardant l'instauration d'un traitement spécifique. Cette observation, qui souligne l'influence des données cliniques et contextuelles, rejoint les conclusions de l'étude de Gurnari et al. (74) qui a montré que les altérations moléculaires caractéristiques (notamment des gènes PIGA et BCOR/BCORL1) ne permettaient pas, à elles seules, d'affiner la prédiction pronostique. Ces résultats recommandent le développement d'outils pronostiques dédiés qui intègrent impérativement le contexte clinique à la biologie moléculaire pour une stratification du risque et une prise en charge véritablement personnalisée (68).

2. Qualité de vie:

Les progrès thérapeutiques ont transformé le pronostic vital des enfants et des adolescents atteints d'aplasie médullaire, rendant pertinent l'étude des effets secondaires tardifs des traitements et leur retentissement potentiel sur la scolarité, et plus globalement sur la qualité de vie à long terme de ces enfants (75).

Une cohorte française (75) a évalué, en 2020, 26 patients de moins de 18 ans suivis pour une aplasie médullaire à l'aide d'auto-questionnaires (VSP-A et VSP-e). Cette étude a démontré une qualité de vie à long terme supérieure chez les patients traités d'emblée par allogreffe, par rapport à ceux ayant initialement reçu un traitement médical. Cependant, elle n'a pas mis en évidence d'impact significatif du traitement initial sur le parcours scolaire.

Cependant, notre étude révèle que les patients greffés expriment un sentiment de peur des infections plus marqué que ceux traités par des immunosuppresseurs. Cette différence pourrait s'expliquer par les hospitalisations prolongées et le suivi post-greffe plus intensif auxquels ils sont soumis. Par ailleurs, nos observations suggèrent que le retard scolaire et l'isolement social semblent davantage corrélés à un jeune âge au début de la maladie qu'au type de traitement reçu.

En synthèse, notre travail confirme que la PEC de l'aplasie médullaire exerce un impact multidimensionnel sur les patients et leurs familles, affectant les dimensions physiques, psychologiques et sociales. Ces résultats plaident pour une approche de soins globale, où les professionnels de santé doivent considérer autant les réactions physiques que l'état psychologique des patients. L'objectif est d'offrir un accompagnement médical et psychosocial personnalisé, visant à renforcer leur résilience, et à optimiser leur qualité de vie à long terme.



Conclusion et recommandations



Ce travail met en lumière, de manière criante, les défis structurels majeurs entravant l'optimisation du pronostic :

- Le sous-développement des plateaux techniques en biologie moléculaire et en cytogénétique, pourtant essentiels au diagnostic étiologique et au suivi des patients, est principalement dû à des approvisionnements irréguliers en réactifs et d'une pénurie de techniciens de laboratoire, et non d'une incompétence du personnel.
- L'indisponibilité de la GCSH de donneurs apparentés ou non apparentés au sein de notre centre, nécessitant un transfert lourd et coûteux pour les patients.
- Les ruptures fréquentes de stock des traitements de fond immunosuppresseurs (Ciclosporine, SAL), piliers de la prise en charge médicale, compromettent la continuité des soins.
- Les difficultés d'accès géographique aux unités spécialisées pour une grande partie de la population.

En lumière de ces constats, cette thèse permet de formuler des recommandations stratégiques et opérationnelles afin d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des enfants marocains atteints d'AM.

Aux autorités sanitaires, nous recommandons vivement de :

- Investir dans la reprise de l'activité de l'AGCSH au sein du SHOP de Marrakech, afin de démocratiser l'accès à ce traitement curatif et de prendre en charge les patients dans des conditions optimales.
- Sécuriser l'approvisionnement national en médicaments essentiels (SAL, Ciclosporine) car la rupture répétée des médicaments essentiels pour la greffe a fait retarder la prise en charge et a influencé l'évolution des malades.
- Renforcer les plateaux techniques de biologie moléculaire du CHU pour permettre un diagnostic précis et un suivi adapté.
- Améliorer l'accès géographique pour les patients, cet obstacle constitue le principal frein de la continuité du suivi.

Aux professionnels de santé, nous préconisons de :

- Renforcer la formation des médecins de premier recours au diagnostic précoce devant toute anémie normochrome normocytaire arégénérative ou toute cytopénie inexpliquée, afin de réduire les délais de prise en charge.
- Développer des protocoles de collaboration inter-hospitalière pour une meilleure répartition de l'offre de soins sur tout le territoire marocain.

Enfin, aux familles et à la société civile, nous encourageons de :

- Consulter sans délai en milieu spécialisé devant tout signe d'appel (pâleur, infections répétées, syndrome hémorragique).
- S'orienter vers une consultation de conseil génétique en cas de consanguinité ou d'antécédents familiaux évocateurs.
- Favoriser l'émergence d'associations de patients pour offrir un soutien psychosocial, accompagner les familles et plaider pour une meilleure reconnaissance de cette maladie.

En conclusion, notre étude dresse l'état des lieux de la prise en charge de l'AM de l'enfant au CHU de Marrakech. Elle souligne le décalage entre les standards de soins internationaux et les réalités du terrain, mais elle ouvre la voie à des améliorations concrètes et réalisables. La mise en œuvre de ces recommandations constitue un impératif pour offrir à chaque enfant atteint d'aplasie médullaire une chance équitable de guérison.




RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : L'aplasie médullaire de l'enfant est une pathologie rare et sévère, caractérisée par une défaillance de la moelle osseuse. Ses étiologies sont multiples, incluant des formes constitutionnelles, acquises et idiopathiques.

OBJECTIF : Cette étude vise à décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des enfants pris en charge pour une aplasie médullaire au SHOP du CHU Mohammed VI de Marrakech, afin d'évaluer les pratiques locales et d'identifier les défis spécifiques à notre contexte.

MATERIEL ET METHODES : Notre travail repose sur une étude rétrospective, descriptive et analytique incluant 52 enfants entre janvier 2013 et décembre 2024.

RÉSULTATS : La fréquence annuelle était de 5 cas/an, l'âge moyen était de 7,4 ans (5 mois-14 ans), avec une prédominance féminine (60 %) et un sex ratio de 0.66, le mode de révélation le plus fréquent était le syndrome anémique avec un délai médian de consultation d'un mois (15 j-3 ans). La consanguinité a été retrouvée chez 63 % (n=7) des patients suivis pour anémie de Fanconi (AF).

Sur le plan clinique, une dysmorphie faciale a été observée chez 54 % (n=6) des patients atteints d'AF, un retard staturopondéral chez 45% (n=5) et des taches café-au-lait chez 18 % (n=2) d'entre eux.

Sur le plan paraclinique, une pancytopénie a été observée chez 75 % (n=39) des patients, une bicytopénie chez 23 % (n=12) et une thrombopénie isolée chez 2 % (n=1) des cas. Des malformations rénales ont été notées chez 45 % (n=5) des patients suivis pour AF, et des anomalies squelettiques chez 36 % (n=4) d'entre eux. L'AM sévère a représenté 54% des cas, modérée dans 40% et très sévère dans 6% des cas.

Sur le plan étiologique, l'aplasie médullaire était idiopathique dans 65 % des cas, constitutionnelle dans 25 % (dominée par la maladie de Fanconi à 84 %, puis l'amégacaryocytose congénitale 8%, puis la dyskératose congénitale 8%) et acquise dans 10 %. La majorité des patients 70 % (n=35) n'ont bénéficié que d'un traitement symptomatique, 22 % (n=11) ont reçu un traitement immunosuppresseur et seulement 8 % (n=4) ont pu accéder à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La durée médiane de suivi était de 1 an (1 mois-13 ans) dans laquelle l'évolution a été marquée par une mortalité globale de 46 %, une survie de 39 % et une perte de vue de 15 %. Le décès est survenu après un délai médian de 10 mois (1,5 mois - 3 ans), et les principales causes de décès étaient les hémorragies sévères (40 %) et les infections (25 %). Une transformation maligne en leucémie aiguë myéloïde (LAM) a été rapportée dans 7 % des cas (n=3). Par ailleurs, 25 % (n=11) des patients ont développé une hémosidérose post-transfusionnelle.

CONCLUSION : Ce travail confirme la lourdeur du pronostic de l'aplasie médullaire dans notre contexte, principalement liée à l'inaccessibilité à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, aux ruptures de stock des immunosuppresseurs et aux contraintes socio-économiques des familles. La prédominance des formes idiopathiques suggère un probable sous-diagnostic des étiologies constitutionnelles et acquises.

En accord avec les données rapportées dans les pays à ressources limitées, nos résultats plaident pour une amélioration des conditions locales afin d'optimiser la prise en charge et le pronostic de cette pathologie.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Aplastic anemia (AA) is a rare and severe pathology characterized by bone marrow dysfunction. Its etiologies are diverse, including constitutional, acquired, and idiopathic forms.

OBJECTIVE: This study aims to describe the epidemiological, clinical, paraclinical, and therapeutic aspects of AA in children at the Pediatric Hematology and Oncology Service of Mohammed VI University Hospital in Marrakech, to evaluate local practices and identify context-specific challenges.

MATERIAL AND METHODS: Our work is based on a retrospective, descriptive, and analytical study including 52 children diagnosed between January 2013 and December 2024.

RESULTS: The annual incidence was 5 cases per year. The mean age was 7.4 years (5 months – 14 years), with a female predominance (60%) and a sex ratio of 0.66. The most common presenting feature was anemic syndrome, with a median time to consultation of one month (15 days – 3 years). Consanguinity was found in 63% (n=7) of the followed Fanconi (FA) cases.

Clinically, facial dysmorphism was observed in 54% (n=6) of FA patients, failure to thrive in 45% (n=5) and café-au-lait spots were observed in 18% (n=2).

Para clinically, pancytopenia was observed in 75% (n=39) of patients, bicytopenia in 23% (n=12), and isolated thrombocytopenia in 2% (n=1). Renal malformations were observed in 45% (n=5) of followed FA patients, and skeletal abnormalities in 36% (n=4). Severe aplastic anemia (SAA) accounted for 54% of cases, moderate AA for 40%, and very severe AA for 6%.

Etiologically, aplastic anemia was idiopathic in 65% of cases, constitutional in 25% (dominated by Fanconi anemia at 84%, followed by congenital amegakaryocytic thrombocytopenia at 8%, and dyskeratosis congenita at 8%), and acquired in 10%. The majority of patients, 70% (n=35), received only supportive care; 22% (n=11) received

immunosuppressive therapy, and only 8% (n=4) had access to hematopoietic stem cell transplantation.

The median follow-up duration was 1 year (range: 1 month – 13 years). The course was marked by an overall mortality of 46%, a survival rate of 39%, and a loss to follow-up of 15%. Death occurred after a median delay of 10 months (1.5 months – 3 years), and the main causes of death were hemorrhagic (40%) and infectious (25%) syndromes. Malignant transformation to acute myeloid leukemia (AML) was reported in 7% (n=3) of cases. Furthermore, 25% (n=11) of patients developed post-transfusional hemosiderosis.

CONCLUSION: This study confirms the poor prognosis of AA in our setting, primarily linked to limited access to hematopoietic stem cell transplantation, shortages of immunosuppressive drugs, and socioeconomic constraints on families. The predominance of idiopathic forms further suggests probable underdiagnosis of constitutional and acquired etiologies. Consistent with data from resource-limited countries, our findings advocate for improved local conditions to enhance management and prognosis of this disease.

ملخص

المقدمة: فقر الدم الاتناسجي هو مرض نادر وخطير يتميز بخلل في وظيفة نخاع العظمي. أسبابه متنوعة، وتشمل الأشكال الوراثية والمكتسبة والمجهولة السبب.

الأهداف: تهدف هذه الدراسة إلى وصف الجوانب الوبائية والسرييرية والعلاجية للأطفال الذين تمت معالجتهم في مستشفى محمد السادس الجامعي بمرآكش، لتقييم الممارسات المحلية وتحديد التحديات الخاصة بسياقنا المحلي.

طرق الإجراء: يعتمد عملنا على دراسة استيعادية وصفية وتحليلية شملت 52 طفلاً تم تشخيصهم بين عامي يناير 2013 وديجنبر 2024.

النتائج: كان المعدل السنوي 5 حالات سنوياً وكان متوسط العمر 7.4 سنوات (المدى: 5 أشهر - 14 سنة، مع هيمنة للإناث (60%) ونسبة الجنس 0.66. كانت متلازمة فقر الدم هي العرض الأكثر شيوعاً عند الظهور، بمعدل تأخر في الاستشارة الطبية يقدر بشهر واحد (المدى: 15 يوماً - 3 سنوات). تم العثور على زواج الأقارب في 63% (7 حالات) من حالات فقر دم فانكوني المتابعة. كما

من الناحية الإكلينيكية، لوحظ وجود تشوه في الوجه في 54% (6 حالات) من مرضى فانكوني، وتأخر النمو الطولي والوزني في 45% من الحالات ولوحظت بقع قهوة بالحليب في 18% (حالتان).

من ناحية الفحوصات المخبرية، لوحظ وجود قلة الكريات الشاملة في 75% (39 حالة) من المرضى، وقلة الخلايا الثنائية في 23% (12 حالة)، وقلة الصفيحات المعزولة في 2% (حالة واحدة). كما لوحظ وجود تشوهات كلوية في 45% (5 حالات) من مرضى فانكوني المتابعين، وتشوهات هيكلية في 36% (4 حالات). كان فقر الدم الاتناسجي شديداً في 54%، ومتوسطاً في 40%، وشديداً جداً في 6%.

من الناحية السببية، كان فقر الدم الاتناسجي مجهول السبب في 65% من الحالات، وراثي في 25% (يهيمن عليه فقر دم الاتناسجي فانكوني بنسبة 84%، ثم نقص تكور النواء الخلقي 8%، ثم خلل التقران الخلقي بنسبة 8%)، ومكتسب في 10%. 35 مريض (70%) تلقوا فقط علاجاً عرضياً، بينما تلقى 11 مريض (22%) علاجاً مثبتاً للمناعة، وخضع 4 منهم (8%) فقط لزراع الخلايا الجذعية.

كان متوسط مدة المتابعة سنة واحدة (المدى: شهر واحد - 13 سنة). تميز المسار التطوري بوفيات إجمالية بلغت 46%، ومعدل بقيا 39%، وفقدان للمتابعة بنسبة 15%. حدثت الوفاة بعد متوسط تأخير 10 أشهر (المدى: 1.5 شهر - 3 سنوات)، وكانت الأسباب الرئيسية للوفاة هي المتلازمات النزفية (40%) والمعديّة (25%). تم الإبلاغ عن التحول الخبيث إلى سرطان الدم النقوي الحاد في 7% (3 حالات). بالإضافة إلى ذلك، طور 25% (11 حالة) من المرضى داء ترسب الأصبغة الدموية ما بعد النقل.

الخاتمة: تؤكد هذه الدراسة سوء مصير فقر دم الاتناسجي في سياقنا المحلي، المرتبط أساساً بالوصول المحدود إلى زرع الخلايا الجذعية، ونقص أدوية العلاج المناعي، والقيود الاجتماعية والاقتصادية التي تقع على عاتق العائلات. تشير هيمنة الأشكال مجهولة السبب إلى احتمال وجود نقص في تشخيص المسببات الوراثية والمكتسبة. بما يتوافق مع البيانات المتوفرة من البلدان محدودة الموارد، تدعو نتائجنا إلى تحسين الظروف المحلية لتعزيز إدارة هذا المرض وتحسين تشخيصه.



ANNEXES



Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique

Année 2024-2025

CHU Mohammed VI- Marrakech

Fiche d'exploitation :

Prise en charge de l'aplasie médullaire chez l'enfant
au sein du service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de MARRAKECH

Données épidémiologiques :

- ◆ Nom et prénom :
- ◆ Numéro de téléphone :
- ◆ IP :
- ◆ Date de naissance :
- ◆ Age au diagnostic :
- ◆ Sexe : féminin ; masculin
- ◆ Origine : urbain ; rural
- ◆ Ville :
- ◆ Consanguinité : oui non ; si oui, degré :
- ◆ Fratrie :
- ◆ Couverture sociale : AMO Tadamon CNSS CNOPS AUTRES
- ◆ Niveau SE :
- ◆ Scolarité : oui non
- ◆ Statut vaccinal :
 - Bien vacciné mal vacciné
 - Age d'arrêt de la vaccination :
 - Motif d'arrêt de la vaccination : médecin traitant famille centre de vaccination
 - Rattrapage vaccinal : fait non fait

Données cliniques :

- ANTECEDANTS :

❖ PERSONNELS :

• Médicaux :

- ◆ RCIU : oui non
- ◆ Malformations congénitales : oui non
Si oui lesquelles :

- ◆ Infections à répétition : oui non

◆ Autres :

• Toxiques :

- ◆ Prise médicamenteuse : oui non
Si oui quelle molécule :

• Chirurgicaux :

❖ FAMILIAUX :

- ◆ Cas similaires dans la famille : oui non
- ◆ Décès dans la fratrie : oui non
Si oui, quel est l'étiologie :

- HDM :

IX. Délai de consultation :

X. Délai diagnostique :

XI. Mode d'évolution : brutal progressive

XII. Mode de révélation : sd hémorragique sd infectieux sd anémique

XIII. Autres :

- EXAMEN CLINIQUE :

XIV. Retard staturopondéral : poids (DS) ; taille (DS)

XV. Sd malformatif :

- Microcéphalie : oui non
- Leucoplasie orale sur la langue et la muqueuse buccale : oui non
- Dymorphie faciale : oui non
 - Aspect triangulaire du visage : oui non
 - Ensellure nasale : oui non

- Microphthalmie avec pseudo-hypertélorisme : oui non
- Anomalies cutanées :
 - Pigmentation réticulée de la peau : oui non
 - Taches café au lait : oui non
 - Mélanodermie : oui non
 - Ongles dystrophiques sur les mains et les pieds : oui non
- Anomalies du pouce : oui non
- Autres :

- ❖ Autres signes :

<u>Données Paracliniques :</u>

- ◆ NFS : HB : /VGM : / CCMH : /PLQ :
GB : / PNN : / LYMPH :
- ◆ Réticulocytes :
- ◆ Frottis sanguin :
- ◆ Groupages ABO-Rhésus Agglutinines irrégulières :
- ◆ Hémostase : TP : TCA : Fibrinogène :
 - ◆ Bilan hépatique : ALAT : ASAT : GGT : PAL : Bilirubine :
 - ◆ Fonction rénale : urée : créatinine :
 - ◆ Dosage des immunoglobulines : oui non
- ❖ Bilan de confirmation :
 - ◆ Myélogramme :
 - ◆ Biopsie ostéoméduillaire : degré de richesse médullaire
 - ◆ Immunophénotypage pour Recherche clone HPN :
- ❖ Bilan étiologique :
 - ◆ Sérologies virales : VHA : VHB : VHC : VIH : CMV : parvovirus B19 :
 - ◆ Caryotype médullaire : Recherche de fragilité chromosomique :
 - ◆ Test FANC D2 si doute Diag :
 - ◆ Évaluation de la longueur des télomères sur les lymphocytes du sang :
 - ◆ Analyse moléculaire : Analyse des gènes (DKC ; TERC ; TERT ; SBDS ; MPL) :
- ❖ Bilan polymalformatif :
 - ◆ Rx des membres :
 - ◆ Echographie abdomino-pelvienne :
 - ◆ ETT :
- ❖ Bilan pré greffe :

- ◆ Echographie cardiaque :
- ◆ Rx Panoramique dentaire :
- ◆ Scanner du corps entier :
- ◆ Sérologies virales :
- ◆ Bilan standard :
 - ❖ Bilan de surveillance :
- ◆ Sérologies virales :
- ◆ Ferritinémie :
- ◆ Ciclosporine :

• **Classification :**

- ◆ Modérée (PLQ>20G/L + PNN>0.5G/L + RETIC>20G/L) :
- ◆ Sévère (PLQ<20G/L + PNN<0.5G/L et/ou RETIC<20G/L) :
- ◆ Très sévère (PNN<0.2G/L) :

<u>Etiologies :</u>

- ◆ Constitutionnelle :
 - Maladie de Fanconi : oui non
 - Téloméropathie ou Dyskératose congénitale : oui non
 - Les syndromes SAMD9/SAMD9L : oui non
 - L'amégacaryocytose congénitale : oui non
 - Autres affections rares :
 - Syndrome IVIC Syndrome WT
 - Syndrome Dubowitz Syndrome de Seckel
- ◆ Idiopathique : oui non
- ◆ Acquisie : oui non
- ◆ Si étiologie non encore confirmée, quelles sont les contraintes :
 - Bilan non disponible à l'hôpital :
 - Défaut de moyens :

Prise en charge :

- ◆ Délai thérapeutique :
- ◆ Nombres de consultation par mois :
- ◆ Nombres d'hospitalisation :
- ◆ Motifs d'hospitalisation :
 - ❖ Traitement symptomatique :
 - ❖ Transfusion sanguine : rythme
 - ❖ Transfusion plaquettaire : rythme
 - ❖ ATB :
 - ❖ Traitement curatif :
- ◆ Intervalle entre le diagnostic et la greffe :
- ◆ Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques : oui non
 - XVI. Donneur HLA-géno-identique de la fratrie :
 - XVII. Donneur non HLA-identique de la fratrie :
 - XVIII. Donneur non apparenté :
 - XIX. Conditionnement respecté : oui non
 - XX. Prophylaxie GVH respectée : oui non
- ◆ Si greffe non faite, pourquoi :
 - Non compatibilité dans la fratrie :
 - Fils unique :
 - Défaut de moyens :
 - Difficulté d'accès aux soins :
 - Non proposé par le médecin traitant :
 - Refus de la famille :
- ◆ Traitement Immunosuppresseur :
 - 1) Association SAL- Ciclosporine :
 - 2) Ciclosporine :
 - 3) Sérum anti lymphocytaire :
 - 4) Androgène :
- ❖ Traitement adjuvant :
- ◆ Corticothérapie : oui non
- ◆ Chélateur du fer : oui non
- ◆ Facteurs de croissance de la granulopoïèse G-CSF : oui non

Evolution :

- Recul de suivi :
- Rémission complète : oui non ; après ** mois
- Rémission partielle : oui non ; après ** mois
- Rechute : après ** mois
 - Évolution clonale HPN : oui non
 - Transformation en myélodysplasie ou leucémie : oui non

COMPLICATIONS :

- ◆ Complications de la maladie :
 - Nombre d'épisode infectieux :
 - Nombre d'épisode hémorragique :
- ◆ Complications de transfusion :
 - Surcharge en fer post transfusionnelle : oui non
 - Allo immunisation iso-groupe : oui non
 - Infection transmissible par le sang :
- ◆ Complications des immunosuppresseurs :
 - Douleurs articulaires : oui non
 - Hypertrophie gingivale : oui non
 - Trouble de croissance : oui non
 - Ostéonécrose de hanche : oui non
 - Virilisation : oui non
 - Autres :
- ◆ Complications de la greffe :
 - Rejet ou non prise du greffon : oui non
 - Maladie du greffon contre l'hôte : oui non

Suivi :

- ◆ Suivi dans d'autres services :
- ◆ Si oui quels services : CCI ; génétique ; neuropédiatrie ; Autres

- ◆ Dépistage dans la fratrie et conseil génétique : fait non fait
- ◆ La qualité de vie des enfants :
 - Bien être général : fatigue chronique enfant en bonne énergie
 - Interaction avec l'entourage : isolement bonne relation
 - Scolarité : redoublement aide spéciale en classe
- ◆ La qualité de vie des parents :
 - Situation familiale : conflit divorce bonne relation
 - Situation financière : ruine financière bonne situation financière
 - Situation psychologique : dépression isolement social acceptation
 - Limitations au travail : absence répétée sanction disciplinaire licenciement
- ◆ Perdue de vue : oui non
- ◆ Décès : oui non ; si oui cause de décès :



BIBLIOGRAPHIE

1. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles.
Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, filière de santé maladies rares MARIH. Mar 2023
2. **Suzana F.**
Utilisation du PMSI pour le repérage de cas incidents d'une maladie rare : exemple de l'aplasie médullaire idiopathique pédiatrique [Internet]. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2006 Fév.
3. **Mary JY, Baumelou E, Guiguet M.**
Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia.
Blood 1990 ; 75(8) :1646–1653.
4. **Issaragrisil S, Leaveron PE, Chansung K, et al.**
Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. The aplastic anemia study group. Am JHematol. 1999;61(3):164–168.
5. **Yang C, Zhang X.**
Incidence survey of aplastic anemia in China.
Chin Med Sci J 1991; 6(4):203–207.
6. **Onishi Y.**
Aplastic anemia: history and recent developments in diagnosis and treatment. Int J Hematol. mars 2024;119(3):217-9.
7. **Bierings M, Kállay K, Masmás T, Schmutz M, Sedlacek P, Sevilla J, et al.**
Consensus for the treatment of severe aplastic anemia in children and adolescents. Version 1.7. European Working Group for Severe Aplastic Anemia (EWOG-SAA); 2023 Mar 21. 20
8. **Thakur B, Hiwale KM, Thakur B, Hiwale KM.**
Fanconi Anemia: A Rare Genetic Disorder. Cureus [Internet]. 11 mai 2023 [cité 12 juin 2023] ;15(5). Disponible sur : <https://www.cureus.com/articles/154792-fanconi-anemia-a-rare-genetic-disorder>
9. **Ward SC, Savage SA, Giri N, Alter BP, Cowen EW.**
Progressive reticulate skin pigmentation and anonychia in a patient with bone marrow failure. J Am Acad Dermatol. 2017 Dec;77(6):1194–1198.
10. **Yong AS, Goh AS, Rahman M, et al.**
Epidemiology of aplastic anemia in the state of Sabah, Malaysia. Med J Malaysia. 1998;53(1):59–62.
11. **Jeong DC, Chung NG, Kang HJ, et al.**
Epidemiology and clinical long-term outcome of childhood aplastic anemia in Korea for 15 years: retrospective study of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology. Pediatr Hematol Oncol. 2011;33(3):172–178

12. **Cartwright RA, McKinney PA, Williams L, Miller JG, Evans DI, Bentley DP et al.**
Aplastic anaemia incidence in parts of the United Kingdom in 1985.
Leuk Res 1988; 12(6):459–463.
13. **Clausen N.**
A population study of severe aplastic anemia in children. Incidence, etiology and course.
Acta Paediatr Scand 1986; 75(1):58–63.
14. **Zigmé S.**
Les aplasies médullaires hors chimiothérapie dans l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako [thèse]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako ; 2020. 96
15. **A. Elira–Dokekias, N. Tchissambou, A. Sangare.**
Etude épidémiologique et clinique des aplasies médullaires sévères Médecine d'Afrique Noire 1997; 44 (11): 582–590
16. **RM. Hamladji, R. Ahmed Nacer, M. Benakli, et al.**
Prise en charge des aplasies médullaires sévères acquises en Algérie.
4ème Congrès Maghrébin d'Hématologie. Tunis 26, 27 et 28 Avril 2007.
17. **Baali S.**
L'aplasie médullaire chez l'enfant (étude de 08 cas et revue de la littérature) [Thèse]. Fès: Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2010. 129
18. **N. Khoubila, LTazi, A. Madani, et al.**
Aplasia médullaire acquise: expérience du service d'Hématologie de Casablanca.
4ème Congrès Maghrébin d'Hématologie, Tunis 2007.
19. **Diecky N. Isabelle.**
Les aplasies médullaires dans un service de médecine interne : à propos de 32 cas.
Thèse de médecine, n°266, 1997 Rabat.
20. **Ahamed M, Anand M, Kumar A, Siddiqui MKJ.**
Childhood aplastic anaemia in Lucknow, India: Incidence, organochlorines in the blood and review of case reports following exposure to pesticides. Clinical Biochemistry. 1 juill 2006;39(7):762–6.
21. **Benmoussa A, Amine AM, Tissir R, Tazi I.**
[Severe acquired marrow aplasia and seronegative autoimmune hepatitis: a rare and serious association]. Pan Afr Med J. 2019;34:132.
22. **Jun Lu, Atannu Basu, JJoseph Melenhorst, et al.**
Analysis of T–cell repertoire in hepatitis associated aplastic anemia. Blood 2004; 103(12): 4588–4593.
23. **N M.S. RIYAT, E.G. KASILI, W. O MWANDA.**
Childhood Aplastic anemia in Kenya.
East. Afr. Med. J. 1990, 67 : 264 – 272.

24. **Mary JY.**
Epidemiology of aplastic anemia: the french experience. Ontogeny of hematopoiesis. Aplastic anemia. Paris: INSERM 1995:191–379
25. **C Buzyn–Veil A. et Varet B.**
Insuffisance médullaire.
Editions techniques–EMC,thérapeutique 1994; 25–386–A–10: 10 pages.
26. **Neal S. Young, Janis L. Abkowitz, Lucio Luzzato.**
New insights into pathophysiology of acquired cytopenias. Acquired aplastic anemia. American Society of Hematology 2000:18–24.
27. **S. HadjiMseddia, L. Kammouna, H. Bellaajb, Y. Ben Youssefc, L. Aissaouid, L.Torjemanee, F. Telmoudif, A. Amourig, H. Elghezalc, M. Ouedernie, Y. Ben Abdennebid, S. Hammemig, T. Ben Othmene, H. Ben Abidd, M. Bejaouie, S.Abdelhakf, M. Hachichaa, K. Dellagif, M. Frikhah.**
Création et rapport du registre tunisien de l'anémie de Fanconi (TFAR): Archives de Pédiatrie 2012;19:467–475
28. **Ghazwani Y, AlBalwi M, Al–Abdulkareem I, Al–Dress M, Alharbi T, Alsudairy R, et al**
Clinical characteristics and genetic subtypes of Fanconi anemia in Saudi patients. Cancer Genet. avr 2016;209(4):171–6.
29. **Bendakir N, Saidi A.**
Étude clinique et cytogénétique de l'anémie de Fanconi en Algérie [mémoire]. Constantine: Université Frères Mentouri Constantine 1; 2023. 80
30. **Mezzi N, Abassi N, Fatnassi F, Abdelhak S, Romdhane L.**
Consanguinité et son impact sur la santé et la dynamique du génome: Un exemple de la Tunisie. Tunis Med. mai 2023;102(5):256–65.
31. **Haute Autorité de Santé**
. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare : Aplasies médullaires. Saint–Denis–la–Plaine Cedex : yo; Février 2009.
32. **Benzerdjeb B, Benmehdi S, Bensoltane A.**
Aplasia médullaire chez l'enfant: 12 cas entre 2013–2017 [mémoire]. vicien: Université Abou Bekr Belkaid, Faculté de Médecine; 2017–2018. 75
33. **Giampietro PF, Adler–Brecher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AD.**
The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. Pediatrics 1993;91:1116–20
34. **S. Sleijfer, P.J.Lugtenburg.**
Aplastic anaemia:a review. The journal of medicine 2003; 61(5): 157–163.
35. **Korgaonkar S, Ghosh K, Vundinti BR.**
Clinical, genetic and cytogenetic study of Fanconi anemia in an Indian population. Hematology. 1 févr 2010;15(1):58–62.
36. **Shukla P, Korgaonkar S, Kerketta L, Vundinti BR.**
Prevalence and Association of Dermatological Manifestations with Fanconi Anemia: A Retrospective Study. Indian Dermatol Online J. 2018;9(5):341–2.

- 37. Ward SC, Savage SA, Giri N, Alter BP, Cowen EW.**
Progressive reticulate skin pigmentation and anonychia in a patient with bone marrow failure. *J Am Acad Dermatol.* déc 2017;77(6):1194–8.
- 38. Savage SA, Alter BP.**
Dyskeratosis congenita. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:215–31
- 39. Rosenfeld SJ, Young NS.**
Viruses and bone marrow failure. *Blood Reviews.* 1 juin 1991;5(2):71-7.
- 40. Shimamura A.**
Aplastic anemia and clonal evolution: germ line and somatic genetics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):74–82.
- 41. Boddu PC, Kadia TM.**
Molecular pathogenesis of acquired aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 2019;102(2):103–110.
- 42. Timeus F, Crescenzo N, Longoni D, et al.**
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in children with acquired aplastic anemia: a multicentre study. *PLoS One.* 2014;9(7):e101948
- 43. Parvez Ahmed,**
Qamar un Nisa Chaudhry, Tariq Mahmood Satti, Syed Kamran Mahmood, Tariq Ghafoor, Nighat Shahbaz, Mehreen Ali Khan, Humayoon Shafique Satti, Zaineb Akram & Raheel Iftikhar (2020) Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases, *Hematology*, 25:1, 48–54,
- 44. De Kerviler E, Guermazi A, Zagdanski AM, Gluckman E, Frija J.**
The clinical and radiological features of Fanconi's anaemia. *Clin Radiol.* mai 2000;55(5):340-5.
- 45. Lamine F, Turki Z, Mrad R, Ben Salem L, Ben Hafsa I, Akrouf S, et al.**
Déficit en GH par interruption de la tige pituitaire dans l'anémie de Fanconi. *Annales d'Endocrinologie.* 1 févr 2008;69(1):63–8.
- 46. HSAIN C.**
Aplasies Médullaires Constitutionnelles : Données Récentes [Thèse]. Rabat (Maroc) : Université Mohammed V de Rabat, Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2020 [cité 2024 Juin 19]. 157 p. Thèse N°: 54.
- 47. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, et al.**
Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood.* 1995 Jul 1;86(7):2856–62.
- 48. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gómez-Ramírez CD, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Tarín-Arzaga LC, et al.**
Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol* 2011;90(5):523–7.
- 49. Sipe CJ, Kluesner MG, Bingea SP, Lahr WS, Andrew AA, Wang M, et al.**

Correction of Fanconi Anemia Mutations Using Digital Genome Engineering. *Int J Mol Sci.* janv 2022;23(15):8416.

50. **Führer M, Rampf U, Baumann I, et al.**
Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood.* 2005;106(6):2102–2104
51. **Timeus F, Crescenzo N, Longoni D, et al.**
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in children with acquired aplastic anemia: a multicentre study. *PLoS One.* 2014;9(7):e101948.
52. **Atipo-Tsiba FOG, D#233 R, Onanga lice N, Cl#233, Mikia ment P, Haddouche CHI, et al.**
Aplastic Anemia in the Hematology Department of the University Hospital of Brazzaville: Epidemiological, Diagnostic and Therapeutic Aspects. *Open Journal of Blood Diseases.* 31 déc 2024;14(4):109-18.
53. **Vallejo C, Montesinos P, Polo M, Cuevas B, Morado M, Rosell A, et al.**
Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. *Ann Hematol.* juin 2015;94(6):947–54.
54. **Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, et al.**
Prospective Randomized Multicenter Study Comparing Cyclosporin Alone Versus the Combination of Antithymocyte Globulin and Cyclosporin for Treatment of Patients with Nonsevere Aplastic Anemia: A Report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood.* 1 avr 1999;93(7):2191-5.
55. **Chandra J, Naithani R, Ravi R, Singh V, Narayan S, Sharma S, et al.**
Antithymocyte Globulin and Cyclosporin in Children with Acquired Aplastic Anemia. *Indian J Pediatr.* 2008 Mar;75(3):229–33
56. **Drexler B, Passweg J.**
Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:2040620721998126.
57. **Su MY, Chang HH, Chou SW, Lu MY, Yang YL, Lin DT, et al.**
Role of eltrombopag in severe aplastic anemia treatment in children. *Pediatr Neonatol.* nov 2021;62(6):655-7.
58. **Lesmana H, Jacobs T, Boals M, Gray N, Lewis S, Ding J, et al.**
Eltrombopag in children with severe aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer.* août 2021;68(8):e29066.
59. **Paustian L, Chao MM, Hanenberg H, Schindler D, Neitzel H, Kratz CP, Ebell W.**
Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Feb;33(1):5–12. Doi: 10.3109/08880018.2015.1129567. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26900943.
60. **Ostronoff F, Ostronoff M, Souto-Maior AP, Domingues M, Sucupira A, Manso DA, et al.**

Prospective trial of mycophenolate mofetil–cyclosporine A prophylaxis for acute GVHD after G–CSF stimulated allogeneic bone marrow transplantation with HLA–identical sibling donors in patients with severe aplastic anemia and hematological malignancies. *Clin Transplant*. 2009;23(1):33–8.

61. **Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, Carreras J, Aljurf M, Gale RP, Hale GA, Ilhan O, Passweg JR, Ringdén O, Sabloff M, Schrezenmeier H, Socié G, Marsh JC.**
Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA–matched sibling donors. *Haematologica*. 2010 Dec;95(12):2119–25.
62. **Loukhmati M, Lahlimi FE, Tazi I.**
Bilan d'activité de l'unité de greffe de moelle osseuse du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech, Maroc: 2012–2018. *The Pan African Medical Journal* 6 juill 2021 39(176).
63. **Chadili O**
. Aplasie médullaire chez l'enfant : étude rétrospective de 3 cas traités par allogreffe de moelle osseuse [Thèse]. Rabat: Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2017. Thèse n° 440
64. **Montoro J, Eikema DJ, Tuffnell J, Potter V, Kalwak K, Halkes CJM, et al.**
Alternative donor transplantation for severe aplastic anemia: a comparative study of the SAAWP EBMT. *Blood*. 18 juill 2024;144(3):323-33.
65. **Bacigalupo A.**
Alternative donor transplants for severe aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 30 nov 2018;2018(1):467-73.
66. **Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, Bolan~os–Meade J, Carter S, Difronzo N, et al.**
Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft–versus–host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* 2009;114:511–7
67. **Doghmi O.**
Prise en charge de la GVH chronique dans le service d'hématologie clinique de l'HMIMV–Rabat : à propos de 11 cas [thèse]. Rabat (MA): Université Mohammed V de Rabat, Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2020
68. **Traxer O, Desgrandchamps F, Sebe P, Haab F, Le Duc A, Gattegno B, et al.**
[Hemorrhagic cystitis: etiology and treatment]. *Prog Urol*. sept 2001;11(4):591–601.
69. **Elmkaddem K.**
L'anémie de Fanconi: Expérience de l'unité d'hémo–oncologie Pédiatrique du CHU Hassan II–Fès (A propos de 17 cas) [Thèse de doctorat en médecine]. Fès: Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2016. 133 p. Thèse N° 137/16
70. **Hirsch B, Shimamura A, Moreau L, Baldinger S, Hag–alshiekh M, Bostrom B, et al.**
Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood.

Blood 2004;103:2554–9

71. Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, Scott HS, Cunniff C, Bourdeaut F, et al.

Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 juin 2017;23(11):e23-31.

72. Alter BP.

Cancer in Fanconi anemia, 1927–2001. Cancer. 2003 Jan 15;97(2):425–40.

73. B .Varet

le livre de l'interne Hématologie Flammarion Médecine Sciences 199

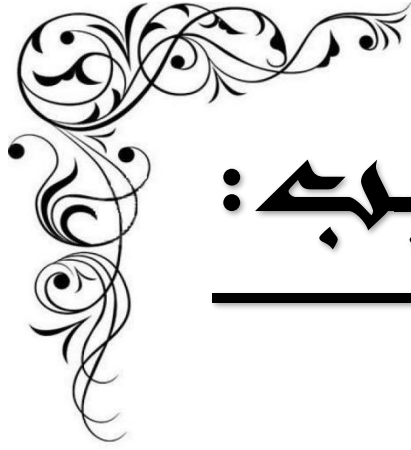
74. Gurnari C, Pagliuca S, Prata PH, Galimard JE, Catto LFB, Larcher L, et al

Clinical and Molecular Determinants of Clonal Evolution in Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. J Clin Oncol. 1 janv 2023;41(1):132–42

75. Manon Taourel.

Comparaison du devenir à long terme des patients atteints d'aplasie médullaire pédiatrique : allogreffe d'emblée versus traitement médical initial.

Sciences du Vivant [q-bio]. 2020.dumas-03321111



قسم الطبيب:

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم

سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



الأطروحة رقم 374

سنة 2025

رعاية الأطفال المصابين بفقر الدم الاتناسجي في قسم
أمراض الدم والأورام للأطفال بمراكش.
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/12/19
من طرف

الآنسة احسان الحشادي

المزداة في 2000/09/21 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

فقر الدم اللاتنسجي - الطفل - فقر دم فانكوني - زرع النخاع العظمي.

اللجنة

الرئيسة	ص. شلاق	السيدة
	أستاذة في الكيمياء الحيوية	
المشرفة	ج. الهودزي	السيدة
	أستاذة في طب أمراض الدم والأورام للأطفال	
	ع. الرايسي	السيد
	أستاذ في أمراض الدم	
الحكام	أ. بلباشير	السيد
	أستاذ في علم الأمراض	
	ه. جلال	السيد
	أستاذ في الأشعة	