

# Investigation d'une suspicion d'agrégat d'aplasies médullaires en Ille-et-Vilaine



Drass de Bretagne  
Cire Ouest



<b>1</b>	<b>Signalement</b>	<b>p 2</b>
1.1	Rappel sur l'aplasie médullaire	p 2
1.1.1	Définition	p 2
1.1.2	Épidémiologie de l'aplasie médullaire	p 2
<b>2</b>	<b>Matériel et méthode</b>	<b>p 3</b>
2.1	Démarche d'investigation	p 3
2.2	Définition de cas	p 4
2.3	Recueil de l'information	p 4
2.4	Statistiques	p 5
<b>3</b>	<b>Résultats</b>	<b>p 5</b>
3.1	Description de l'agrégat	p 5
3.2	Description clinique et thérapeutique	p 6
3.3	Recherche de facteurs associés	p 8
<b>4</b>	<b>Discussion</b>	<b>p 8</b>
4.1	Exhaustivité du recueil	p 8
4.2	Critères d'inclusion des cas	p 9
4.3	Les taux de référence	p 9
4.4	Caractéristiques communes aux cas, existence de facteurs de risque	p 9
<b>5</b>	<b>Décision à l'issue de cette étape</b>	<b>p 9</b>
<b>6</b>	<b>Références bibliographiques</b>	<b>p 11</b>
<b>7</b>	<b>Annexes</b>	<b>p 13</b>
7.1	Comité de suivi	p 13
7.2	Questionnaires	p 14
7.2.1	Questionnaire de recensement des cas signalés	p 15
7.2.1	Questionnaire sur l'environnement des cas	p 19
7.2.3	Fiche de suivi des cas signalés et dans le cadre de la surveillance mise en place	p 20
7.2.4	Fiche de recensement des cas dans le cadre de la surveillance mise en place	p 21
7.3	Note du Centre régional de pharmacovigilance	p 22

# Investigation d'une suspicion d'agrégat d'aplasies médullaires en Ile-et-Vilaine

## **Auteurs**

Bertrand Gagnière, Cire Ouest

Ronan Garlantezec, Cire Ouest

Florence Suzan, InVS – DMCT

Dounia Bitar, InVS – DMI

Stéphanie Vandentorren, InVS – DSE

## **Institutions et personnes ayant contribué à l'investigation**

Dr Michel Marquis, Direction départementale des affaires sanitaires et sociales d'Ile-et-Vilaine

Dr Virginie Gandemer, Centre hospitalier universitaire de Rennes, service d'hémato-pédiatrie

Dr Elisabeth Polard, Centre régional de pharmacovigilance de Rennes

Jean-Yves Mary, Inserm unité 717, hôpital Saint-Louis, Paris

## **Relecteur**

Philippe Germonneau, InVS - DSE

# 1 Signalement

Sept cas d'aplasie médullaire ont été hospitalisés dans le service d'hémo-pédiatrie du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes (Ille-et-Vilaine, 35) depuis le début 2004 alors que les années précédentes, le nombre de cas variait de 0 à 1.

Le médecin inspecteur de santé publique (Misp) a reçu le signalement à la Ddass 35 et a collecté des informations préliminaires sur les cas auprès du médecin ayant effectué le signalement.

Il s'agissait de 7 cas âgés de 1 à 16 ans. Tous habitaient des communes dispersées d'Ille-et-Vilaine au moment du diagnostic.

La Cire ouest a été contactée afin de mener une investigation visant à déterminer si une cause commune était susceptible d'expliquer ce nombre de cas en excès.

Un comité de suivi a été mis en place (voir composition page 13).

## 1.1 *Rappel sur l'aplasie médullaire*

### 1.1.1 Définition

L'aplasie médullaire (AM) est un déficit de production des cellules sanguines dû à une insuffisance quantitative de l'hématopoïèse à l'origine d'une anémie arégénérative, d'une thrombopénie avec syndrome hémorragique et d'une leuconéutropénie sans anomalie qualitative des cellules [1].

Le diagnostic est affirmé sur la diminution stable de deux ou trois lignées sanguines visible sur un hémogramme et sur les résultats de la biopsie médullaire qui montre une moelle pauvre ou désertique et qui exclut un envahissement métastatique [2]. Il existe pour certains auteurs un continuum entre l'AM et d'autres pathologies comme la myélodysplasie ou la leucémie. C'est l'évolution qui permet de trancher.

Le traitement de l'aplasie médullaire idiopathique repose soit sur la greffe de moëlle, soit sur l'association sérum anti-lymphocytaire – ciclosporine en l'absence de donneur compatible.

L'AM est une maladie grave dont la prise en charge passe obligatoirement par un CHU ou un Centre hospitalier régional (CHR).

### 1.1.2 Épidémiologie de l'aplasie médullaire

L'incidence de l'AM chez les enfants de moins de 15 ans en France est égale à  $1,34 \text{ p } 10^6$  chez les garçons et  $1,00 \text{ p } 10^6$  chez les filles d'après les données du registre national des aplasies médullaires qui a fonctionné en France entre 1984 et 1993 [3]. A partir des données publiées couvrant la période allant de mai 1984 à avril 1987, il est possible d'estimer que le nombre annuel de cas incidents variait de 79 à 87, soit environ 83 nouveaux cas par an tous âges confondus en moyenne en France. Les pics de fréquences sont observés après 60 ans dans les deux sexes avec un premier pic de fréquence chez l'homme dans la tranche d'âges 15-29 ans (en 1984-1985 mais pas les années suivantes dans l'étude française).

Suivant les études, l'estimation de l'incidence de l'aplasie médullaire varie d'un facteur 5 (tableau 1). Ces variations sont probablement dues à des différences dans les critères retenus pour affirmer le

diagnostic. Cependant, les études respectant les critères de l'International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS) [4] montrent des taux d'incidence assez proches les uns des autres même si l'incidence observée en Asie semble de manière stable à peu près deux fois plus élevée que dans les pays occidentaux [5;6].

**Tableau 1 : Taux d'incidence de l'aplasie médullaire et critères diagnostiques dans les principales études publiées**

Période d'étude	Région	Nb de cas	Incidence (x10 <sup>6</sup> PA)	Commentaire
1961-1965	Israël [7]	93	7,8	Leucopénie, absence de comptage cellulaire de la moelle
1971-1978	Nord Angleterre [8]	174	6,8	Leucopénie
1980-1984	Europe / Israël [9]	168	2,2	IAAAS
1984-1987	France [3]	250	1,4	IAAAS
1989-1999	Thaïlande [5;6]	374	3,9	IAAAS

IAAAS : critères diagnostiques de l'International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study

PA: personnes années

Les facteurs de risques déjà identifiés, le plus souvent lors d'études cas-témoins [5;7;10-17] sont de plusieurs ordres :

- Toxiques : plusieurs médicaments ou classes médicamenteuses ont été associés à la survenue d'aplasie médullaire (anticancéreux, sels d'or, D-pénicillamine, sulfamides, chloramphénicol, bêta-lactamines, colchicine, allopurinol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, furosémide, salicylés, ticlopidine, antithyroïdiens de synthèse, interféron, anti-H<sub>2</sub>, antipaludéens). L'exposition à des toxiques non médicamenteux tels que benzène, métaux lourds, rayonnements ionisants est également aplasiant. L'effet de l'exposition professionnelle chronique aux pesticides et insecticides ainsi que l'exposition aux peintures et aux solvants est largement étudié et débattu.
- Médicaux : hépatite toxique ou virale, polyarthrite rhumatoïde, infection virale.
- Maladies congénitales associées (maladie de Fanconi, ...)

Environ 74 % restent sans étiologie (idiopathiques) [3].

Actuellement, il n'existe pas d'élément en faveur d'une origine alimentaire pour la maladie.

## 2 Matériel et méthode

### 2.1 Démarche d'investigation

La démarche mise en place est conforme à celles qui sont proposées par les agences sanitaires [18;19]. Elle comporte plusieurs étapes qui ont une valeur décisionnelle sur la poursuite de l'investigation. La première étape de validation des cas ne sera pas traitée ici étant donné que les diagnostics ont été confirmés par le service d'hémo-pédiatrie qui a émis le signalement.

La deuxième étape consiste à :

- quantifier l'excès de cas en comparant le nombre de cas observé au nombre de cas qui serait attendu dans la population si le taux d'incidence était celui d'une population choisie comme référence,
- décrire les cas,
- et rechercher des facteurs de risques communs à plusieurs cas dans leurs antécédents ou dans leur environnement, susceptibles d'apporter des pistes étiologiques.

*Note : Le facteur de risque que l'on recherche dans ce type d'investigation doit présenter plusieurs caractéristiques afin d'être candidat causal à l'excès observé. Il doit être plausible qualitativement (plausibilité biologique) et quantitativement (le niveau d'exposition observé doit être compatible avec l'excès observé en fonction de ce que l'on connaît du temps de latence entre l'exposition et le début de la maladie, de la relation dose effet de ce facteur de risque). Une augmentation du niveau d'exposition ou de la fréquence de l'exposition à ce facteur de risque doit avoir précédé la survenue de l'excès. Cette augmentation doit être compatible avec l'excès observé dans le temps et dans l'espace.*

Le comité de suivi examine les différents éléments collectés à chacune des étapes et décide de passer à l'étape ultérieure.

## **2.2 Définition de cas**

Un cas est défini comme toute personne d'âge inférieur ou égal à 15 ans résidant en Ile-et-Vilaine chez qui le diagnostic d'aplasie médullaire est affirmé pendant l'année 2004. Le diagnostic d'aplasie médullaire doit être affirmé sur la biopsie médullaire montrant une atteinte d'au moins deux des trois précurseurs des lignées hématopoïétiques.

Sont exclues les aplasies médullaires secondaires à la prise de chimiothérapie anticancéreuse, à une irradiation médicale ou non, les aplasies médullaires survenant dans le cadre d'une hémopathie maligne ou dans le cadre des pathologies suivantes : hémoglobinurie paroxystique nocturne, maladie de Fanconi, dyskératose congénitale et le syndrome de Schwachman.

## **2.3 Recueil de l'information**

Les services d'hématologie des CHU de Brest, Nantes, Caen ont été interrogés afin de recueillir les impressions des hématologues sur l'évolution de l'incidence de l'AM dans leur service et afin de rechercher des cas résidant en Ile et Vilaine. Quatre services d'hématologie de CHU parisiens considérés comme centres de référence (Saint Louis, Necker, Robert Debré et Trousseau) ont été contactés afin de rechercher des cas d'Ile-et-Vilaine.

Un questionnaire permettant de recueillir des informations sur les cas résidant en Ile-et-Vilaine a été élaboré (voir annexe 7.2). Ces informations ont été obtenues à partir des dossiers médicaux et si besoin auprès des hématologues. Elles comprenaient les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, commune de résidence, profession des parents), les antécédents médicaux (recherche d'épisode infectieux, de prise médicamenteuse, d'irradiation) et vaccinaux (les antécédents vaccinaux ont été recherchés en particulier à la demande du Centre régional de pharmacovigilance dans le cadre des enquêtes sur les effets indésirables de la vaccination contre l'hépatite B bien qu'aucune

hypothèse forte n'ait été émise concernant un rôle causal (voir annexe 7.3), la description de la symptomatologie clinique et biologique ainsi que l'évolution une fois le patient pris en charge. Par ailleurs des informations sur l'environnement des enfants ont été recueillies (type d'habitat, profession des parents, loisirs, lieux de vacances, activités de bricolage).

## 2.4 Statistiques

La quantification de l'excès est obtenue par le rapport d'incidence standardisé (SIR), obtenu en rapportant le nombre de cas observé au nombre de cas attendu [20]. Le test unilatéral du SIR est utilisé en considérant que la distribution naturelle de la maladie suit une loi de Poisson de survenue des événements rares.

Le nombre de cas attendu est calculé en appliquant les taux d'incidence de référence à la population à risque. Les effectifs de la population à risque considérée sont ceux issus du recensement 1999 en Ille-et-Vilaine pour la classe 0-14 ans. Cette population a été considérée stable.

## 3 Résultats

### 3.1 Description de l'agrégat

Parmi les 7 cas signalés par le CHU de Rennes, seuls 6 ont été retenus pour l'investigation. Le cas de 16 ans a été considéré comme adulte et n'a pas été pris en compte. Tous les cas ont été confirmés par biopsie médullaire avant le signalement. Tous les diagnostics répondaient aux critères internationaux de définition d'AM. Aucun cas supplémentaire n'a été identifié auprès des autres services contactés. Par ailleurs, aucun des services contactés n'a relevé d'augmentation de l'incidence des aplasies médullaires en son sein.

En 2004, 0,18 cas était attendu en Ille et Vilaine sur la base de l'incidence spécifique pour la tranche d'âge 0-14 ans estimée par le registre national sur sa période de fonctionnement et 6 cas ont été observés. Le SIR était égal à 33,  $p(SIR > 1) < 0,001$ .

Les quatre premiers cas sont survenus en avril et mai et les deux suivants en septembre et novembre respectivement (figure 1).

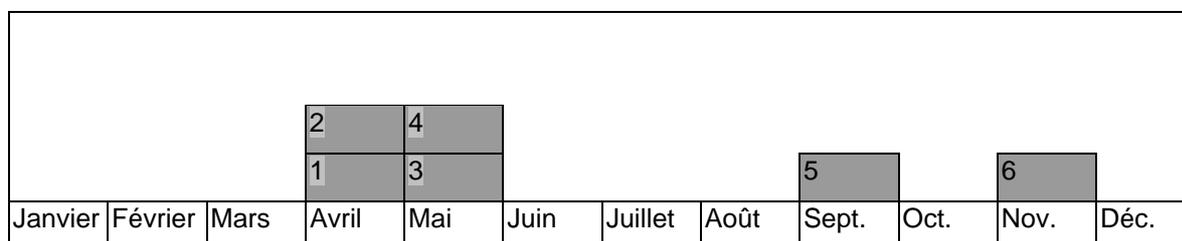
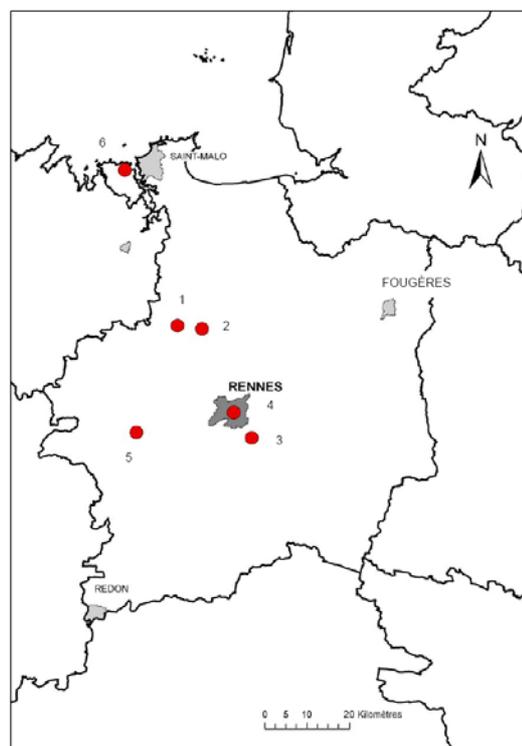


Figure 1 : Dynamique de survenue des cas (date des premiers signes) année 2004

Les cas étaient dispersés dans le département de l'Ille-et-Vilaine (figure 2).



**Figure 2 : Répartition géographique des cas**

La moitié des enfants étaient des filles. L'âge des enfants au diagnostic variait de 1 à 14 ans (tableau 2). Le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic variait de 12 à 97 jours.

**Tableau 2 : Répartition temporelle des cas**

Numéro de cas	Sexe	Date 1 <sup>ers</sup> signes	Délai 1 <sup>er</sup> signe – Dg (en jours)	Âge au Dg
1	Féminin	01/04/2004	19	9,0
2	Féminin	03/04/2004	97	9,7
3	Masculin	15/05/2004	61	7,8
4	Féminin	20/05/2004	56	5,5
5	Masculin	01/09/2004	12	1,0
6	Masculin	10/11/2004	20	13,7

### **3.2 Description clinique et thérapeutique**

Tous les enfants sauf un présentaient des signes cliniques évocateurs d'un syndrome hémorragique (tableau 3). Lors du tableau initial, tous les enfants présentaient une thrombopénie, trois une anémie, trois une neutropénie. Si tous les tableaux biologiques initiaux ne correspondaient pas à la définition stricte de l'AM, tous les cas ont répondu à ces critères au cours de leur prise en charge. Chez l'un des enfants, c'est le bilan réalisé dans le cadre d'une hépatite dont l'étiologie n'a pas pu être trouvée

(absence de prise médicamenteuse, absence de syndrome infectieux, sérologie négative) que l'aplasie a été mise en évidence.

**Tableau 3 : Présentation clinique et biologique initiale des cas**

Numéro de cas	Présentation clinique	Hb	PNN	Plaquettes
1	Hématomes, pétéchies	7	300	9 000
2	Ecchymose, asthénie	7,3	580	9 000
3	Hépatite	11,8	1 000	72 000
4	Ecchymoses	9,8	2 400	12 000
5	Hématomes	11,4	2 200	20 000
6	Purpura, infection virale	11,5	1 600	5 000

Hb : Hémoglobine

PNN : Polynucléaires neutrophiles

Deux enfants ont bénéficié d'une greffe de moelle, un est sur liste d'attente (tableau 4). Trois des six cas se sont améliorés sous traitement. L'amélioration spontanée d'un des cas doit faire surveiller particulièrement l'évolution vers un état leucémique, auquel cas le diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique serait remis en cause.

**Tableau 4 : Traitement mis en œuvre et évolution clinique**

Numéro de cas	Traitement	Evolution
1	Greffe	Amélioration
2	Transfusion	Stable, liste attente greffe
3	SAL ciclosporine	Amélioration
4	Greffe	Amélioration
5	Transfusion	Amélioration lente, surveillance apparition leucémie
6	SAL ciclosporine	Nécessite transfusion de plaquettes et culots globulaires

### 3.3 Recherche de facteurs associés

Le délai entre le dernier vaccin et les premiers signes cliniques variait de 2 à 71 mois (tableau 5). L'enfant pour qui le délai entre la dernière vaccination et l'apparition des premiers signes était de 2 mois a vu son calendrier vaccinal stoppé à la deuxième injection du ROR.

**Tableau 5 : Antécédents vaccinaux**

Numéro de cas	Dernier vaccin	Délai dernier vaccin - 1 <sup>er</sup> signe (mois)
1	Hépatite B	45
2	ROR	2
3	DTCPH	71
4	MENJUGATE	15
5	PREVENAR	7
6	ROR	34

ROR vaccin anti-rubéole oreillons rougeole

DTCPH : vaccin anti-diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *heamophilus*

ménjugate : vaccin anti-méningocoque

prevenar : vaccin pneumococcique

Un seul enfant avait voyagé (cas n°4). Cet enfant voyage tous les ans. Le dernier voyage, en Afrique, a eu lieu 6 mois avant le début des signes.

En dehors d'épisodes de bronchites à répétition éloignées dans le temps (> 6 mois) aucun événement infectieux n'a été repéré dans les 6 mois précédant les premiers signes. Néanmoins, chez un des enfants, une infection virale a été observée en même temps que des premiers signes.

La description sommaire des caractéristiques de l'environnement des enfants n'a pas permis de faire apparaître de facteurs communs aux cas. En particulier, les enfants n'habitaient pas au même endroit (excepté le département), ne vivaient pas le long d'un même cours d'eau, n'avaient pas fréquenté des lieux de loisirs en commun. De plus, il n'y avait pas d'activité professionnelle commune à plusieurs parents (voir questionnaire page 15).

## 4 Discussion

### 4.1 Exhaustivité du recueil

Rennes est le centre de référence pour prise en charge de l'AM en Bretagne. Tous les cas signalés sont des cas confirmés par biopsie médullaire et culture de moëlle. Seule une évolution vers un état leucémique pourrait modifier à la baisse le nombre de cas signalés puisqu'il ne s'agirait plus d'AM mais d'une AM pré-leucémique qui entrerait dans le champ nosologique des leucémies. Un suivi du devenir des cas signalés devra donc être réalisé.

L'AM est prise en charge en CHU ou CHR. De plus, l'interrogation des CHU de Brest, Nantes, Caen et des hôpitaux de référence parisiens (Saint-Louis, Trousseau, Robert Debré, Necker), n'a pas permis d'identifier d'autres cas résidant dans le département de l'Ille-et-Vilaine. On peut donc penser que l'exhaustivité du recueil est satisfaisante. Dans l'hypothèse où des cas n'auraient pas été identifiés, la valeur de l'excès ne pourrait qu'être augmentée.

## **4.2 Critères d'inclusion des cas**

Bien que la maladie ne soit pas considérée par les hématologues comme différente chez l'enfant et chez l'adulte, seuls les cas pédiatriques ont été étudiés. Les hématologues d'Ille-et-Vilaine n'ont pas observé d'augmentation des AM chez l'adulte.

Un cas de 16 ans n'a pas été inclus car considéré comme adulte, mais son inclusion n'aurait pas changé la nature des résultats ; le SIR aurait été augmenté.

Une hépatite dont l'étiologie n'a pas été trouvée a eu lieu chez un des cas. Bien que l'existence d'une hépatite puisse être considérée comme un facteur de risque d'AM, celui-ci n'a pas été exclu de l'agrégat [10]. Si une étude étiologique était menée, l'exclusion de ce cas serait à discuter. En tout état de cause, pour cette phase descriptive, le fait d'exclure ce cas ne changerait pas la nature de l'excès observé.

## **4.3 Les taux de référence**

Les taux de référence utilisés pour quantifier l'excès sont les seuls disponibles pour la France [3]. L'étude française rapportant ces taux est celle qui a collecté le plus grand nombre de cas. Seules deux autres études rapportent un nombre total de cas supérieur à 100 [8;21]. Ces deux études présentent des taux d'incidence allant du simple au triple : 6,8 et 2,2 p 10<sup>6</sup> PA respectivement mais les taux d'incidence fournis sont des taux tous âges. Dans l'étude française les taux d'incidence toutes classes d'âge sont inférieurs puisque égaux à 1,56 p 10<sup>6</sup> PA chez les hommes et 1,46 p 10<sup>6</sup> PA chez les femmes. Les différences observées relèvent surtout des critères diagnostiques.

Pour des raisons techniques, nous n'avons pas pu accéder aux données du registre français afin de rechercher l'existence d'agrégats au niveau régional sur sa période d'existence. Cependant, les anciens responsables de ce registre ne nous ont pas signalé l'existence de tels agrégats et nous n'avons pas retrouvé cette notion dans la littérature scientifique que nous avons consultée.

## **4.4 Caractéristiques communes aux cas, existence de facteurs de risque**

L'existence de 6 cas pédiatriques au niveau du seul département de l'Ille-et-Vilaine était suffisamment inhabituelle pour motiver le signalement. En dehors de la présentation clinique, aucune caractéristique commune aux cas n'a pu être mise en évidence lors de l'enquête préliminaire réalisée à partir des dossiers médicaux. En particulier, la proximité d'une vaccination contre l'hépatite B avec le début des signes a été exclue.

Aucun facteur de risque connu commun à plusieurs cas n'a été mis en évidence dans leur environnement.

## **5 Décision à l'issue de cette étape**

A l'issue de cette étape, la situation est celle d'un excès de cas très important (SIR=33). Même si un des cas évoluait en leucémie aiguë (il serait alors retiré du signalement des 6 cas initiaux), l'excès reste majeur. Les investigations menées auprès des cas n'ont pas permis de mettre en évidence de facteur de risque connu de la maladie ni de caractéristique commune à plusieurs cas susceptible d'être un facteur de risque plausible.

Un travail sur la faisabilité d'effectuer une surveillance de l'aplasie médullaire à partir des données du PMSI a été réalisé au sein du Département des maladies chroniques et traumatismes de l'Institut de veille sanitaire [22]. Il montre que le PMSI ne peut donner à l'heure actuelle qu'une approximation du nombre annuel d'aplasie médullaire idiopathique pédiatrique en France et que les résultats ne sont pas suffisamment valides pour être utilisés seuls.

Dans ce contexte, le groupe de travail recommande la mise en place d'une surveillance en Ile-et-Vilaine et dans les départements voisins. L'objectif de la surveillance est de suivre l'évolution de l'incidence de l'AM en Ile-et-Vilaine au cours du temps afin d'objectiver soit un retour à la normale soit un maintien de l'incidence élevée qui conduirait à de nouvelles investigations étiologiques. Cette surveillance s'effectuera de manière passive pour le CHU de Rennes (le service signalera les nouveaux cas) et active pour les autres services (la Cire contactera les services tous les six mois) sur une période de deux ans avant réévaluation de la situation. Les contacts seront maintenus avec les CHU de Rennes, Caen, Nantes, Brest ainsi qu'avec les CHU parisiens de Saint-Louis, Trousseau, Necker enfants malades et Robert Debré. La survenue de nouveaux cas sera également surveillée auprès des services d'onco-pédiatrie du CHU d'Angers et de Tours.

Deux questionnaires basés sur ceux utilisés par le registre français des aplasies médullaires seront utilisés, l'un pour le recensement des cas, l'autre pour le suivi (voir annexe 7.2)

## 6 Références bibliographiques

- [1] Socie G, Baumelou E, Gluckman E. Aplasies médullaires acquises. Encyclopédie Médico Chirurgicale. Paris: Elsevier; 1998.
- [2] Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Blood* 1987;70(6):1718-21.
- [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):1646-53.
- [4] Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Blood* 1987;70(6):1718-21.
- [5] Issaragrisil S. Epidemiology of aplastic anemia in Thailand. Thai Aplastic Anemia Study Group. *Int J Hematol* 1999;70(3):137-40.
- [6] Issaragrisil S, Leaveron PE, Chansung K, Thamprasit T, Porapakham Y, Vannasaeng S, et al. Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group. *Am J Hematol* 1999;61(3):164-8.
- [7] Modan B, Segal S, Shani M, Sheba C. Aplastic anemia in Israel: evaluation of the etiological role of chloramphenicol on a community-wide basis. *Am J Med Sci* 1975;270(3):441-5.
- [8] Davies SM, Walker DJ. Aplastic anaemia in the Northern Region 1971-1978 and follow-up of long term survivors. *Clin Lab Haematol* 1986;8:307-13.
- [9] Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Blood* 1987;70(6):1718-21.
- [10] Baumelou E, Guiguet M, Mary JY. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. I. Medical history and medication use. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood* 1993;81(6):1471-8.
- [11] Clausen N. A population study of severe aplastic anemia in children. Incidence, etiology and course. *Acta Paediatr Scand* 1986;75(1):58-63.
- [12] Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson TE, Chansung K, Thamprasit T, Sirijirachai J, et al. An association of aplastic anaemia in Thailand with low socioeconomic status. Aplastic Anemia Study Group. *Br J Haematol* 1995;91(1):80-4.
- [13] Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T. Incidence and non-drug aetiologies of aplastic anaemia in Thailand. The Thai Aplastic Anaemia Study Group. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:31-4.
- [14] Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm BE, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:23-30.
- [15] Kaufman DW, Issaragrisil S, Anderson T, Chansung K, Thamprasit T, Sirijirachai J, et al. Use of household pesticides and the risk of aplastic anaemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group. *Int J Epidemiol* 1997;26(3):643-50.
- [16] Kelly JP, Jurgelon JM, Issaragrisil S, Keisu M, Kaufman DW. An epidemiological study of aplastic anaemia: relationship of drug exposures to clinical features and outcome. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:47-52.

- [17] Wiholm BE, Kelly JP, Kaufman D, Issaragrisil S, Levy M, Anderson T, et al. Relation of aplastic anaemia to use of chloramphenicol eye drops in two international case-control studies. *Bmj* 1998;316(7132):666.
- [18] Center for Diseases Control and Prevention: Guidelines for investigating clusters of health events. *MMWR* 1990;39(RR-11):1-23.
- [19] Germonneau P, Tillaut H, Gomes Do Esperito Santo E. Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2004.
- [20] Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies.* Lyon, France: IARC Sci Publ; 1987.
- [21] Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Blood* 1987;70(6):1718-21.
- [22] Suzan F, Bloch J. *Utilisation du PMSI pour le repérage de cas incidents d'une maladie rare: exemple de l'aplasie médullaire idiopathique pédiatrique.* Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2006.

## 7 Annexes

### 7.1 Comité de suivi

Dr Dounia BITAR, InVS DMI	Dr Michel MARQUIS, Ddass 35
Dr Bertrand GAGNIÈRE, Cire ouest	Elisabeth POLARD, pharmacovigilance
Dr Virginie GANDEMER, hémato-pédiatrie, Rennes	Jean-Yves MARY, Saint-Louis
Dr Ronan GARLANTEZEC, Cire ouest	Dr Florence SUZAN, InVS DMCT
	Dr Stéphanie VANDENTORREN, InVS DSE

#### Contacts :

- Brest : Dr Christian Berthou,
- Nantes : Pédiatrie: Dr Caroline Thomas ou Dr Françoise Mechinaud,
- Rennes : Dr Virginie Gandemer
- Caen : Dr Patrick Boutard.

#### Quelques centres de référence parisiens :

- Trousseau : professeur Leverger
- Saint Louis : professeur Baruchel
- Robert Debré : professeur Baruchel
- Necker enfants malades : Pr Alain Fisher ou Pr Stéphane Blanche

## **7.2 Questionnaires**

7.2.1 Questionnaire de recensement des cas signalés

7.2.2 Questionnaire sur l'environnement des cas

7.2.3 Fiche de suivi des cas signalés et dans le cadre de la surveillance mise en place\*

7.2.4 Fiche de recensement des cas dans le cadre de la surveillance mise en place\*

\* Fiche basée sur celle du registre français des aplasies médullaires

## Questionnaire « Aplasie médullaire idiopathique »

**A compléter pour tout patient ayant eu une aplasie médullaire idiopathique entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2004.**

Nom du médecin remplissant le questionnaire : \_\_\_\_\_

### IDENTIFICATION

Numéro d'identification du cas : |\_\_\_\_| Date du questionnaire : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

CHU ou CHR : \_\_\_\_\_ Service : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Sexe :  Homme  Femme

Initiales Nom Prénom : \_\_\_\_\_

Commune de résidence au moment du diagnostic : \_\_\_\_\_ Département : \_\_\_\_\_

**Nom de l'hématologue :** \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

### DIAGNOSTIC D'APLASIE MEDULLAIRE IDIOPATHIQUE

**Date du diagnostic :** \_\_/\_\_/\_\_\_\_ **Délai signes cliniques – diagnostic :** \_\_\_\_\_

**Présentation clinique :**  Syndrome hémorragique  Syndrome infectieux  Asthénie

**NFS à l'entrée :**

Hb (g/100 ml)	Leucocytes ( $10^3/\mu\text{l}$ )	PNN ( $10^3/\mu\text{l}$ )	VGM	Plaquettes ( $10^3/\mu\text{l}$ )	Réticulocytes ( $10^3/\mu\text{l}$ )

### Examens effectués

**Myélogramme**

Résultats (en clair) : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Biopsie de moelle**

Résultats (en clair) : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Caryotype de moelle**

Résultats (en clair) : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Caryotype de sang**

Résultats (en clair) : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Culture de moelle :**

Résultats (en clair) : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Sérologie virale positive :**

- |                   |                              |                              |                                      |                                  |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| <b>HIV</b>        | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sais pas |                                  |
|                   | Si oui :                     |                              | <input type="checkbox"/> <6 mois     | <input type="checkbox"/> > 6mois |
| <b>Hépatite A</b> | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sais pas |                                  |
|                   | Si oui :                     |                              | <input type="checkbox"/> <6 mois     | <input type="checkbox"/> > 6mois |
| <b>Hépatite B</b> | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sais pas |                                  |
|                   | Si oui :                     |                              | <input type="checkbox"/> <6 mois     | <input type="checkbox"/> > 6mois |
| <b>Hépatite C</b> | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sais pas |                                  |
|                   | Si oui :                     |                              | <input type="checkbox"/> <6 mois     | <input type="checkbox"/> > 6mois |
| <b>EBV</b>        | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sais pas |                                  |
|                   | Si oui :                     |                              | <input type="checkbox"/> IgM         | <input type="checkbox"/> IgG     |
| <b>Parvovirus</b> | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sais pas |                                  |
|                   | Si oui :                     |                              | <input type="checkbox"/> IgM         | <input type="checkbox"/> IgG     |
| <b>CMV</b>        | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sais pas |                                  |
|                   | Si oui :                     |                              | <input type="checkbox"/> IgM         | <input type="checkbox"/> IgG     |

**Traitement mis en place :**

- |  |                              |                              |   |
|--|------------------------------|------------------------------|---|
| <b>Greffe de moelle d'emblée</b>                     | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |   |
|  | Si oui :                     |                              | Donneur : _____<br>Date : ___/___/___   |
| <b>Sérum anti-lymphocytaire</b>                      | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |   |
|  | Si oui :                     |                              | Posologie :  ___ <br>Date de début : ___/___/___<br>Date de fin : ___/___/___                     |
| <b>Corticoïdes</b>                                   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sais pas  |
|  | Si oui :                     |                              | Posologie :  ___ <br>Date de début : ___/___/___<br>Date de fin : ___/___/___                     |
| <b>Ciclosporine</b>                                  | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sais pas  |
|  | Si oui :                     |                              | Posologie :  ___ <br>Date de début : ___/___/___<br>Date de fin : ___/___/___                     |
| <b>Facteurs de croissance H</b>                      | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |   |
|  | Si oui :                     |                              | Lesquels :  ___ <br>Posologie :  ___ <br>Date de début : ___/___/___<br>Date de fin : ___/___/___ |
| <b>Autres Traitements</b>                            | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sais pas  |
|  | Si oui :                     |                              | Lesquels :  ___ <br>Posologie :  ___ <br>Date de début : ___/___/___<br>Date de fin : ___/___/___ |
| <b>Greffe de Moelle en 2<sup>ème</sup> intention</b> | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |   |
|  | Si oui :                     |                              | Donneur : _____<br>Date : ___/___/___   |

**Évolution du diagnostic après 3 mois (leucémie, syndrome myélodysplasique...)** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Si sujet décédé, date du décès : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## RECHERCHE DE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

### Les diagnostics suivants ont-ils été éliminés?

- Maladie de Fanconi
- Syndrome de Shwachman
- dyskératose congénitale
- hémoglobinurie paroxystique nocturne

## ANTECEDENTS MEDICAUX

1 : Le cas est-il porteur d'une maladie génétique ?  Oui  Non  Ne sait pas

Si oui laquelle :

2 : Prise d'un médicament dans les 2 mois précédant l'apparition des signes cliniques :  Oui  Non

2.a : Cocher la case correspondant au(x) produit(s) ou la (aux) classe(s) de produits dans la liste ci-dessous

Sels d'or	Bêta-lactamines	Furosémide	Antithyroïdiens de synthèse	Autre traitement
D-pénicillamine	Colchicine	Salicylés	Interféron	
Sulfamides-sulfones	Allo/thiopurinol	Ticlopidine	Anti H2	
Chloramphénicol	AINS	Anticancéreux	Antipaludéens	

2.b : Si oui, quel(s) traitement(s) ?

Traitement 1 : _____ Posologie  _____  Date de début ___/___/____ Date de fin ___/___/____	Traitement 5 : _____ Posologie  _____  Date de début ___/___/____ Date de fin ___/___/____
Traitement 2 : _____ Posologie  _____  Date de début ___/___/____ Date de fin ___/___/____	Traitement 6 : _____ Posologie  _____  Date de début ___/___/____ Date de fin ___/___/____
Traitement 3 : _____ Posologie  _____  Date de début ___/___/____ Date de fin ___/___/____	Traitement 7 : _____ Posologie  _____  Date de début ___/___/____ Date de fin ___/___/____
Traitement 4 : _____ Posologie  _____  Date de début ___/___/____ Date de fin ___/___/____	Traitement 8 : _____ Posologie  _____  Date de début ___/___/____ Date de fin ___/___/____

2.c: Autre(s) traitement(s) : \_\_\_\_\_

Posologie |\_\_\_\_\_|  
Date de début \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_  
Date de fin \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

### 3. Vaccinations

Nom du vaccin : Numéro de lot : Rang : Date :	Nom du vaccin : Numéro de lot : Rang : Date :
Nom du vaccin : Numéro de lot : Rang : Date :	Nom du vaccin : Numéro de lot : Rang : Date :
Nom du vaccin : Numéro de lot : Rang : Date :	Nom du vaccin : Numéro de lot : Rang : Date :

**4. Notion d'hépatite dans les mois précédant l'aplasie médullaire**  Oui  Non

Si oui, préciser :  virale  médicamenteuse  toxique  étiologie inconnue

Commentaires (en clair) : .....

**5 : Antécédents de chimiothérapie?**  Oui  Non

Si oui pour quelle(s) maladie(s) ? : \_\_\_\_\_

Nombre de séances réalisées | \_\_\_\_ |

Date de début \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Date de fin \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**6 : Antécédents de radiothérapie?**  Oui  Non

Si oui pour quelle(s) maladie(s) ? : \_\_\_\_\_

Nombre de séances réalisées | \_\_\_\_ |

Date de début \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Date de fin \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

**ANTECEDENTS FAMILIAUX**

**1 : Y a-t-il d'autres personnes atteintes d'aplasie médullaire dans la famille ?**  Oui  Non

Si oui : lien de parenté :

**2 : Y a-t-il des personnes atteintes de leucémie dans la famille ?**  Oui  Non

Si oui : lien de parenté :

**3 : Y a-t-il des personnes atteintes de maladie génétique dans la famille ?**  Oui  Non

Si oui laquelle :

Lien de parenté :

---

**MODES DE VIE-HABITAT-ENVIRONNEMENT**

**1. Activité professionnelle des parents**

Père : \_\_\_\_\_

Mère : \_\_\_\_\_

## Questionnaire environnement « Aplasie idiopathique »

A compléter pour tout patient ayant eu une aplasie idiopathique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2004.

### IDENTIFICATION

Numéro d'identification du cas \*: |\_\_\_\_| Date du questionnaire : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

\* à remplir par la Cire

Date de naissance : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Sexe :  Homme  Femme

Initiales Nom Prénom : \_\_\_\_\_

Commune de résidence au moment du diagnostic : \_\_\_\_\_ Département : \_\_\_\_\_

### Environnement de l'habitat :

agricole :

type de culture .....

distance du domicile .....

industriel (<500m) :

type d'industrie .....

distance au domicile .....

infrastructures (ligne HT < 30 mètres, Autoroute mitoyenne, station service proche, garage, transformateurs électriques ...)

type d'infrastructure .....

distance au domicile .....

**Lieux de vacances des 2 dernières années (lieux dans lesquels l'enfant a passé au moins 2 semaines)**

.....

### Activités de loisirs pratiquées régulièrement hors vacances

Lesquelles..... Fréquence..... Lieu.....

### Activités de bricolage et jardinage présentes et passées des parents

Exercez-vous des activités de bricolage à la maison (Photo, peinture à l'huile, mécanique, soudage à l'arc...) : NON  OUI

si oui, lesquelles : .....

Durant ces activités, quels produits utilisez-vous ?

Peinture :	NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	Si oui, fréquence .....
Ciment :	NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	Si oui, fréquence .....
Colle :	NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	Si oui, fréquence .....
Vernis :	NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	Si oui, fréquence .....
Solvants :	NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	Si oui, fréquence .....
Produits pesticides :	NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	Si oui, lesquels..... fréquence .....

### Autres événements que les parents souhaitent signaler

.....

.....

## FICHE DE SUIVI APLASIE MEDULLAIRE

A retourner à :

Bertrand Gagnière  
Cellule Interrégionale d'épidémiologie Ouest  
20, rue d'Isly - 35000 Rennes  
Tel : 02/99/35/29/58

Date d'envoi .....

Nom .....

Prénom .....

Médecin Responsable .....

Le patient est-il toujours suivi dans votre service ? NON  OUI

Si NON, pourquoi ? (cochez la case correspondante)

Transfert <input type="checkbox"/>	Vers quel service ? .....
Nouveau diagnostic <input type="checkbox"/>	Lequel ? .....
Perdu de vue <input type="checkbox"/>	Date de dernière nouvelle .....
Décès <input type="checkbox"/>	Le ..... Cause .....
Autre raison <input type="checkbox"/>	Précisez .....

Si OUI, état du patient :

Guérison NON  OUI  (NFS et VGM normaux en l'absence de traitements)

Si NON guéri :

Transfusions : Globules rouges NON  OUI  Plaquette NON  OUI

Evolution (cochez la case correspondante) :

Rémission complète <input type="checkbox"/>	Polynucléaires > 1,5 10 <sup>9</sup> /l, plaquettes > 100 10 <sup>9</sup> /l et pas de transfusion nécessaire.
Rémission partielle <input type="checkbox"/>	Amélioration d'au moins une des trois lignées, sans Rencontrer de critères précédent.
Stabilisation <input type="checkbox"/>	sur arguments cliniques
Echec Aggravation <input type="checkbox"/>	

GRAVITE CLINIQUE ce jour	0	1	2	3	
Accidents infectieux :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 = absence 1 = fièvre isolée, purpura, hémorragies cutanées muqueuses 2 = foyers infectieux localisés, hémorragies viscérales 3 = septicémie, hémorragies graves comptant un risque vital
Hémorragies :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Traitements : cocher le ou les cases correspondantes :

Absence

Seulement symptomatique

SAL Cyclosporine  du ..... au .....

Grefe de moelle  le .....

Autre  Précisez ..... du ..... au .....

Affections secondaires NON  OUI  Si OUI, cochez la case correspondante :

Atteinte hépatique  Laquelle .....

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Leucémie  Type : .....

Autre  Précisez .....

Hémogramme NON  OUI  Si OUI, date .....

Hb ..... g/ 100ml	VGM .....
Hématies ..... 10 <sup>12</sup> /l	Réticulocytes ..... %
Plaquettes ..... 10 <sup>1</sup> /l	Lymphocytes ..... %
Leucocytes ..... 10 <sup>1</sup> /l	Polynucléaires ..... %
	Monocytes ..... %

Autres cellules :

plasmocytes ..... %	Myélémie ..... %
myéloblastes ..... %	Erythroblastes ..... %
Autres ..... %	Précisez .....

Myélogramme NON  OUI  Si OUI, date .....

Biopsie médullaire NON  OUI  Si OUI, date .....

## FICHE DE RECENSEMENT

### APLASIE MÉDULLAIRE

A adresser dès le diagnostic à :

B. GAGNIÈRE – Cire OUEST  
20, rue d'Isly – CS 84 224  
35 042 RENNES cedex

Nom ..... Sexe M  F   
Prénom ..... Date de Naissance / \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ /  
Lieu de naissance .....

Adresse .....

Habitat : Urbain  Rural  Rurbain   
Centre recruteur ..... Médecin responsable .....

Date des premiers signes cliniques .....

Date du diagnostic .....

Gravité clinique	0	1	2	3	0 = absence 1 = fièvre isolée, purpura, hémorragies cutanéomuqueuses 2 = foyers infectieux localisés, hémorragies viscérales 3 = septicémie, hémorragies comportant un risque vital
Au diagnostic					
Accidents infectieux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hémorragies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Evaluation initiale hors transfusion	
Hb ..... g/100ml	VGM ..... $\mu^3$
Hématies ..... $10^{12}/l$	Réticulocytes ..... $10^{12}/l$
Plaquettes ..... $10^9/l$	Lymphocytes ..... $10^9/l$
Leucocytes ..... $10^9/l$	Monocytes ..... $10^9/l$
	Polynucléaires neutrophiles ..... $10^9/l$
Autres cellules    Blastes hors érythroblastes .....	
Myélémie .....	

Etat hépatique	
Transaminases ..... X la normale : ASAT .....	ALAT ..... $\gamma$ GT .....
Sérologies virales demandées NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>	
Si oui, lesquelles .....	

Myélogramme	NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	Si oui, date / ___ / ___ / ___ /
Richesse : normale <input type="checkbox"/> pauvre <input type="checkbox"/> nulle <input type="checkbox"/>			
Granuleux et monocytes ..... %	Erythroblastes ..... %		
Lymphocytes ..... %	Plasmocytes ..... %		
Mégacaryocytes : normaux <input type="checkbox"/> peu nombreux <input type="checkbox"/> absents <input type="checkbox"/>			

Biopsie médullaire	NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>
Si oui, date / ___ / ___ / ___ /	Echec NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>	
Densité : normale <input type="checkbox"/> faible <input type="checkbox"/> nulle <input type="checkbox"/>		
Myélofibrose NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>		
Cellules lymphoïdes et/ou plasmocytaires	présentes <input type="checkbox"/>	absentes <input type="checkbox"/>
Mégacaryocytes : augmentés <input type="checkbox"/> normaux <input type="checkbox"/> diminués <input type="checkbox"/>		
En l'absence de biopsie, sur quels critères affirmez-vous le diagnostic ? .....		

Peut-on discuter un état préleucémique ?	NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>
Si oui, sur quel arguments ? .....		

### **7.3 Note du Centre régional de pharmacovigilance**

#### **Relevé des antécédents médicamenteux chez six enfants atteints d'aplasie médullaire idiopathique hospitalisés en 2004 au CHU de Rennes**

---

Elisabeth Polard

Centre régional de pharmacovigilance de Rennes

Rennes, le 24 février 2005

---

#### **1- Rappel du contexte :**

Six cas d'aplasie médullaire étiquetés idiopathiques ont été hospitalisés dans le service d'hématopédiatrie, hôpital Sud, CHU de Rennes, depuis le début 2004, alors que ce nombre variait de 0 à 1 les années précédentes.

L'équipe médicale (représentée par le Dr V. Gandemer) a contacté tout d'abord la Ddass d'Ille et Vilaine (Dr M. Marquis) en septembre 2004 qui a transmis le signalement à la Drass, l'InVS (Florence Suzan) et la Cire Ouest (Bertrand Gagnière).

Le signalement a été porté à la connaissance du Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes (E. Polard) par Alexis Jacquet (responsable vaccins à l'Unité de pharmacovigilance de l'Afssaps). Une collaboration s'est établie entre le CRPV et la Cire Ouest pour effectuer un recueil de données dans les dossiers cliniques des 6 cas d'aplasie médullaire en décembre 2004.

#### **2- Déroulement du recueil de données et commentaires :**

Un questionnaire a été établi (InVS, Cire Ouest, CRPV de Rennes) prenant en compte différents critères dont les éventuelles prises médicamenteuses précédant l'aplasie et les antécédents vaccinaux chez les enfants. Les dossiers médicaux hospitaliers des enfants ont été mis à disposition par le service d'hématopédiatrie du CHU de Rennes.

A la lecture conjointe des dossiers disponibles et à ce stade du recueil, il n'a pas été mis en évidence au niveau pharmacovigilance d'éléments communs entre les différents enfants, en particulier concernant la vaccination anti-hépatite B. Aucune prise médicamenteuse à risque d'aplasie médullaire et proche du début des signes cliniques, n'a été relevée dans ces dossiers.

### Signalement

Six cas pédiatriques d'aplasie médullaire (AM) résidant en Ille-et-Vilaine et pris en charge en 2004 par le service d'hémato-pédiatrie du Centre hospitalier universitaire de Rennes (au lieu d'un cas par an habituellement) ont donné lieu à un signalement à la Ddass d'Ille-et-Vilaine. Suite à une étude préliminaire réalisée par la Ddass, la Cire Ouest a été saisie afin de confirmer le signalement et d'entreprendre une investigation visant à décrire les cas en recherchant des expositions communes susceptibles d'être responsables de la survenue de cet agrégat.

### Méthode

Étant donnée la prise en charge très spécifique de cette pathologie, la recherche de cas supplémentaires a été réalisée dans les autres CHU de Bretagne ainsi que dans quatre centres parisiens de référence.

Les informations sur les expositions potentielles des cas ont été recueillies via les médecins hospitaliers en contact avec les familles des enfants.

Des ratio d'incidence standardisés (SIR) sur l'âge ont permis de comparer le nombre de cas observé au nombre de cas qui aurait été attendu si l'incidence de la maladie avait été celle de la population française.

### Résultats

L'incidence dans le département d'Ille-et-Vilaine était supérieure à ce qui était attendu (SIR = 33,  $p < 0,001$ ). Aucune exposition commune aux cas n'a été mise en évidence.

### Décision

Une surveillance est mise en place en Ille-et-Vilaine et dans les départements voisins. L'objectif de la surveillance est de suivre l'évolution de l'incidence de l'AM en Ille-et-Vilaine au cours du temps afin d'objectiver soit un retour à la normale soit un maintien de l'incidence élevée qui conduirait à de nouvelles investigations étiologiques.

### Signal

*During 2004, six cases of aplastic anemia (AA) among children resident in the "department d'Ille-et-Vilaine" (Brittany region) have been admitted in the paediatric haematology ward of the Rennes' teaching hospital. This compares with on average one admission per year during the preceding years. The "Cellule inter-régionale d'épidémiologie Ouest" has been asked to confirm these events and to investigate whether exposition to a common factor could explain this occurrence.*

### Method

*Search for potential additional cases have been performed in other university hospitals of the Brittany region as well as in four reference centres in Paris. Information on potential exposures has been collected from the cases' parents by the physicians in charge of the children.*

*We calculated the standardised incidence ratio (SIR) which compares the observed number of cases in Ille-et-Vilaine to the number expected when applying the incidence of AA of the French general population.*

### Results

*The observed incidence in Ille-et-Vilaine was superior to the expected incidence (SIR = 30,  $p < 0,001$ ). No common exposure among cases was identified.*

### Decision

*Epidemiological surveillance of AA incidence is launched in Ille-et-Vilaine and the neighbouring departments. The objective is to observe whether the incidence decreases to the usual level or remains persistently high. In the latter scenario, further aetiological investigations will be performed.*



INSTITUT DE  
VEILLE SANITAIRE

Cellule interrégionale d'épidémiologie Ouest

12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice cedex  
Tél. : 33(0) 1 41 79 67 00 - Fax : 33(0) 1 41 79 67 67  
<http://www.invs.sante.fr>