

Réanimation et cytopénies auto-immunes. Diagnostic et modalités de prise en charge

Autoimmune cytopenia in the intensive care unit: Diagnosis and management

M. Khellaf · B. Godeau

Reçu le 6 mai 2013 ; accepté le 3 août 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Les principales cytopénies auto-immunes sont, par ordre de fréquence : la thrombopénie auto-immune ou purpura thrombopénique immunologique (PTI) et les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) où l'on distingue les AHAI liées à la présence d'auto-anticorps chauds et les anémies hémolytiques liées à la présence d'agglutinines froides, et en particulier la maladie des agglutinines froides, qui est le plus souvent une maladie clonale liée à une prolifération lymphoïde B plutôt qu'une pathologie auto-immune. L'association d'un PTI et d'une AHAI à auto-anticorps chauds représente le syndrome d'Evans. Le traitement du PTI, quand il existe des signes hémorragiques menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, repose sur l'association de corticoïdes à fortes doses, d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et des transfusions de plaquettes réparties sur le nyctémère. Ces dernières sont exclusivement indiquées dans les cas avec urgence vitale. Le traitement des AHAI à auto-anticorps chauds repose en priorité sur les corticoïdes à forte dose. La transfusion prudente de concentrés érythrocytaires est utile quand l'anémie est mal tolérée. Les anticorps anti-CD20 donnent des résultats prometteurs mais ce traitement est en cours d'évaluation. La splénectomie est réservée aux formes gravissimes ne répondant pas au traitement médical. Le traitement des poussées d'agglutinines froides repose sur la transfusion de sang réchauffé. Les corticoïdes sont en revanche inefficaces et leur utilisation est à éviter. Les anticorps anti-CD20 associés aux immunosuppresseurs peuvent

être utiles dans les formes les plus sévères de maladie des agglutinines froides.

Mots clés Thrombopénie · Anémie · Auto-anticorps · Transfusion · Corticoïdes · Immunoglobulines intraveineuses

Abstract Immune thrombocytopenia (ITP) and autoimmune haemolytic anemia (AIHA) are the two main autoimmune cytopenias in adults. AIHA includes AIHA associated with warm autoantibodies and cold agglutinin-mediated anemia (CAA). Treatment of the most severe forms of ITP is based on high-dose steroids and intravenous immunoglobulins (IVIg). Platelet transfusions are indicated only for life-threatening bleedings. High-dose steroids represent the first-line treatment of warm AIHA. Red blood cell transfusions are effective for symptomatic anemia. Splenectomy should only be performed in the exceptional cases refractory to medical treatment. In CAA, transfusion of warmed packed red blood cells is the unique emergent therapy. Steroids are not effective and should be avoided. Anti-CD20 antibodies represent a promising therapy for warm AIHA and CAA and should be administered if first-line treatment has failed.

Keywords Thrombocytopenia · Anemia · Autoantibody · Transfusion · Steroids · Intravenous immunoglobulins

M. Khellaf
Département d'accueil des urgences, CHU Mondor,
F-94010 Créteil cedex

M. Khellaf · B. Godeau (✉)
Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte,
CHU Mondor, F-94010 Créteil cedex
e-mail : bertrand.godeau@hmn.aphp.fr

B. Godeau
Service de médecine interne, CHU Mondor,
F-94010 Créteil cedex

Introduction

Dans le cadre des cytopénies auto-immunes, on peut distinguer trois entités qui sont, par ordre de fréquence : 1) la thrombopénie auto-immune ou purpura thrombopénique immunologique (PTI) ; 2) les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) où l'on distingue les AHAI liées à la présence d'auto-anticorps chauds et les anémies hémolytiques liées à la présence d'agglutinines froides et en particulier la

maladie des agglutinines froides (MAF) qui est le plus souvent une maladie clonale liée à une prolifération lymphoïde B plutôt qu'une pathologie auto-immune ; et 3) la neutropénie auto-immune. Nous ne traiterons pas dans cet article des neutropénies auto-immunes qui sont des pathologies exceptionnelles chez l'adulte et qui sont rarement symptomatiques et ne concernent donc pas le réanimateur.

Le PTI est une maladie rare dont l'incidence est comprise entre trois et dix cas/an/100 000 habitants. Les données françaises du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) révèlent qu'un peu plus de 3 000 patients sont hospitalisés pour un PTI chaque année en France. La mortalité est inférieure à 2 % ; mais environ 50 malades sont hospitalisés chaque année pour une hémorragie intracérébrale avec une mortalité voisine de 50 %. Le PTI touche toutes les tranches d'âge avec deux pics de fréquence, l'un chez la femme jeune avant 30 ans et l'autre plutôt chez l'homme après 60 ans. Le PTI peut être isolé et considéré comme primaire ou associé à une autre pathologie (lupus, syndrome de Goujerot-Sjogren, leucémie lymphoïde chronique, infections virales chroniques telles que l'hépatite virale C [VHC] ou l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]). Il peut également être associé à un déficit immunitaire primitif.

L'AHAI est environ dix fois moins fréquente que le PTI, le pic d'incidence survenant surtout après 60 ans. On retrouve une maladie sous-jacente dans 50 % des cas et en particulier une pathologie lymphomateuse de bas grade ou une leucémie lymphoïde chronique chez les patients de plus de 50 ans, voire une maladie auto-immune comme un lupus chez les adultes jeunes.

L'association, pas forcément synchrone, d'un PTI et d'une AHAI à auto-anticorps chauds définit le syndrome d'Evans dont le spectre et la fréquence des maladies associées sont similaires à ceux observés au cours des AHAI.

Thrombopénies immunologiques et réanimation

Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 G/L. Elle peut être d'origine centrale par défaut de production, périphérique par consommation ou anomalie de la répartition, ou être liée à un mécanisme immunologique qui associe une destruction périphérique des plaquettes et une production médullaire inadaptée (Tableau 1). La principale cause de thrombopénie immunologique est le PTI. Il est dû à l'existence d'auto-anticorps

Tableau 1 Caractéristiques des thrombopénies en fonction de leur mécanisme					
Mécanisme	Organomégalie ?	Thrombopénie isolée ?	Anomalie du frottis sanguin ?	Hémostase	Traitement
Centrale	Possible	Non, atteinte des autres lignées	Possible (macrocytose, formes jeunes, blastes, etc.)	Possiblement perturbée selon les étiologies	En dehors du Tt de la cause, transfusion de plaquettes (seuil discuté)
Consommation					
CIVD	Possible	Possible	Possible	CIVD	Tt de la cause
MAT	Possible	Non (hémolyse mécanique)	Oui, schizocytes	Possible CIVD	Échanges plasmatiques
Séquestration (hypersplénisme)	Splénomégalie	Non (pancytopenie)	Possible (acanthocytose)	Possible (insuffisance hépatocellulaire)	Généralement inutile (thrombopénie modérée)
Thrombopénie immunologique (PTI)	NON	OUI	NON	Normale	Corticoïdes ± IgiV Transfusion de plaquettes réservée aux formes graves

Abréviations : CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; MAT : microangiopathie thrombotique ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; Tt : traitement

* Au cours du purpura thrombopénique immunologique, la physiopathologie associe une destruction périphérique des plaquettes et une production médullaire inadaptée

qui, en se fixant sur la plaquette, vont entraîner sa destruction par le système des phagocytes mononucléés, en particulier spléniques, et peuvent également participer à un défaut de production médullaire. On distingue trois phases au cours du PTI : le PTI nouvellement diagnostiqué correspondant par convention à la période de trois mois suivant la date du diagnostic ; le PTI chronique défini par une durée d'évolution supérieure à un an ; et entre ces deux périodes, le PTI considéré comme persistant. Au cours du PTI chronique, qui est la modalité évolutive la plus souvent observée chez l'adulte (près de 70 % des cas), la probabilité de guérison spontanée est très faible et des traitements radicaux tels que la splénectomie peuvent être envisagés dans les formes les plus sévères. Au contraire, au cours du PTI persistant, une rémission peut survenir et il faut dans la mesure du possible éviter de proposer une splénectomie à ce stade évolutif de la maladie. Des complications hémorragiques peuvent survenir à tous les stades de la maladie et des rechutes tardives sont possibles, y compris chez des malades en apparence guéris.

Face à un patient atteint de thrombopénie, le médecin réanimateur devra en reconnaître son mécanisme qui conditionne les indications thérapeutiques grâce au contexte clinique et en s'aidant d'examen biologiques simples disponibles facilement en urgence. Des examens biologiques plus spécifiques et notamment l'analyse de la moelle osseuse par ponction sternale (myélogramme) sont parfois utiles mais pas toujours réalisables dans un contexte d'urgence. Le risque d'hémorragie grave est conditionné par le mécanisme de la thrombopénie. Il n'y a en règle pas de retentissement clinique lorsque le chiffre de plaquettes est >50 G/L. Au cours des thrombopénies centrales, les complications hémorragiques les plus graves (hémorragie digestive, hématurie et surtout saignement cérébro-méningé) peuvent survenir de manière brutale et imprévisible dès lors que le chiffre de plaquettes est <20 G/L. En revanche, au cours des thrombopénies immunologiques, le risque de saignement grave ne s'observe habituellement que lorsque le taux de plaquettes est <10 G/L, sauf lorsqu'il existe un autre trouble de l'hémostase ou de la coagulation ou chez le sujet âgé chez qui le risque hémorragique est majoré. D'autre part, dans cette situation, les saignements graves sont pratiquement toujours précédés par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Le réanimateur est concerné essentiellement par les PTI sévères caractérisés par une thrombopénie profonde associée à un syndrome hémorragique grave avec atteinte viscérale. Seuls ces malades relèvent en effet d'une admission en soins intensifs.

Comment faire le diagnostic de PTI en réanimation ?

Au cours du PTI, l'examen clinique est normal en dehors des signes hémorragiques. Il faut en particuliers insister sur

l'absence d'organomégalie et notamment de splénomégalie ou d'adénopathies dont la présence orienterait vers d'autres pathologies (hémopathies malignes, hypersplénisme, etc.). Lorsqu'une thrombopénie est découverte chez un patient indemne de tout signe hémorragique, il convient de s'assurer par une analyse du frottis sanguin qu'il n'existe pas in vitro des agglutinats de plaquettes et confirmer qu'il ne s'agit pas d'une « fausse thrombopénie » en effectuant un compte plaquettaire sur un prélèvement sanguin réalisé sur tube citraté. Cette démarche est inutile dès lors qu'il existe des signes hémorragiques témoignant de la réalité de la thrombopénie. La numération formule sanguine (NFS) est l'examen clé (Fig. 1). Il est capital de ne pas se contenter d'une analyse du prélèvement par les appareils de mesure automatisée. Une analyse soignée du frottis sanguin par le biologiste est essentielle et vise à rechercher des anomalies qualitatives et/ou quantitatives des autres lignées qui orienteraient vers une thrombopénie centrale. La recherche de schizocytes, dont la présence oriente vers une microangiopathie qui est une urgence thérapeutique, doit être systématique, de même qu'un compte des réticulocytes en cas d'anémie. Au cours du PTI, l'hémogramme est strictement normal en dehors de la thrombopénie. Des petits signes tels qu'une macrocytose, même modérée (volume globulaire moyen ≥ 100 μ l), une anomalie de la formule sanguine telle qu'une leuconéutropénie ou une monocytose (monocyte >1 G/L) ou la présence de cellules immatures circulantes doivent immédiatement alerter le réanimateur ; ils remettent en cause le diagnostic de PTI et doivent faire discuter la réalisation d'un myélogramme afin d'éliminer des pathologies plus graves telles qu'une leucémie aiguë, un syndrome myélodysplasique ou l'envahissement médullaire par des cellules métastatiques d'un cancer solide (QS infra). L'étude de l'hémostase comprend une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA) et du fibrinogène. La normalité de ces examens élimine le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Le bilan hépatique et la créatinine sanguine sont normaux. La réalisation du myélogramme n'est plus systématique et dans certaines situations, le réanimateur pourra s'en passer d'autant que cet examen n'est pas toujours facile à obtenir en urgence. Il est cependant formellement indiqué dès lors que l'un des éléments suivants est présent : après l'âge de 60 ans, en raison de la fréquence des syndromes myélodysplasiques après cet âge, en cas d'anomalie d'une autre lignée non expliquée par un autre mécanisme (carence en fer par exemple), en cas de présence d'une organomégalie, en l'absence de réponse à un traitement de première ligne utilisé au cours des thrombopénies immunologiques tel que les corticoïdes ou les immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Au cours du PTI, l'analyse du myélogramme, quand il est réalisé, montre une moelle normale et riche en mégacaryocyte. Il est souhaitable de coupler l'analyse du

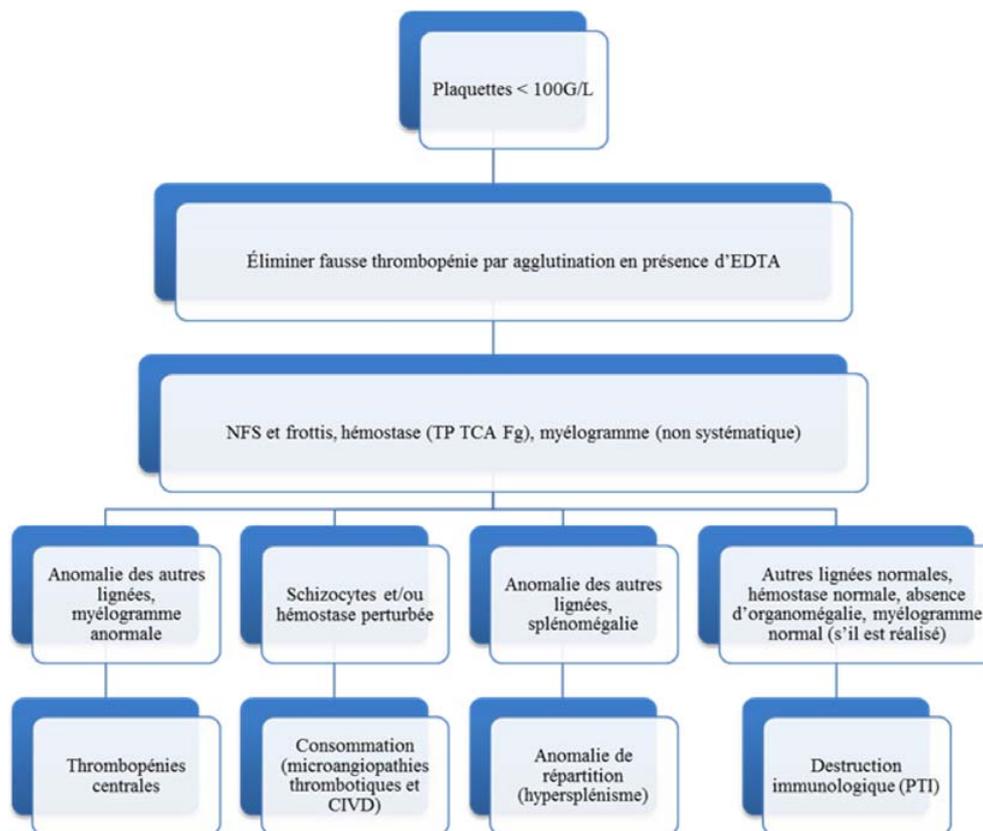


Fig. 1 Démarche diagnostique devant une thrombopénie. Éliminer une fausse thrombopénie par agglutination en présence d'EDTA n'est justifié que lorsque la thrombopénie est profonde en dehors de toute manifestation hémorragique clinique. En cas de saignement, cette recherche est inutile. EDTA : éthylène-diamine-tétra-acétique ; NFS : numération formule sanguine ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; PTI : purpura thrombopénique immunologique

myélogramme à un caryotype dès lors que l'on suspecte la présence d'un syndrome myélodysplasique car le caryotype est dans ce cas indispensable pour guider les indications thérapeutiques. La recherche d'anticorps antiplaquettes est le plus souvent inutile en raison du manque de spécificité et de sensibilité des tests actuellement disponibles. La présence d'anticorps antiplaquettes est en effet insuffisante pour affirmer la nature immunologique de la thrombopénie et la recherche d'anticorps antiplaquettes est négative chez près de 50 % des malades atteints de PTI.

Au terme de cette démarche, on peut retenir le diagnostic de PTI devant un patient ayant un examen clinique normal en dehors de signes hémorragiques avec une numération formule sanguine montrant une thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées ; l'analyse du frottis sanguin est normale sans schizocytes et l'hémostase est normale. Lorsque tous ces critères sont présents, le diagnostic de PTI est hautement probable et la réalisation d'un myélogramme n'est pas indispensable pour poser les indications thérapeutiques et notamment la prescription en urgence de corticoïdes ou d'IgIV.

Quelles sont les pathologies associées à un PTI ?

Le PTI est le plus souvent isolé mais dans 10 à 20 % des cas, il peut être associé à d'autres pathologies qui justifient la réalisation d'un bilan paraclinique détaillé dans le Tableau 2. Même si l'existence d'une pathologie associée n'a pas d'influence sur la prise en charge thérapeutique immédiate, le réanimateur pourra amorcer la démarche diagnostique en recherchant un lupus, une infection virale aiguë ou chronique, en particulier par le VIH et le VHC, et plus rarement une hémopathie lymphoïde. La recherche d'un déficit immunitaire et en particulier d'un déficit immunitaire commun variable est également utile car une thrombopénie immunologique peut le révéler, même chez un patient n'ayant jamais présenté de complications infectieuses. Une enquête à la recherche d'une cause médicamenteuse est indispensable. Les thrombopénies immunologiques médicamenteuses surviennent le plus souvent brutalement sept à dix jours après le début du traitement et sont souvent associées à un syndrome hémorragique (Tableau 3). Elles guérissent en règle cinq à dix jours après

Tableau 2 Examens paracliniques à réaliser devant une thrombopénie (d'après le protocole national de diagnostic et de soins édité par la Haute Autorité de santé) [1]		
Examens systématiques*	Examens en fonction du contexte	Examens inutiles
<i>NFS sur tube citrate si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA</i>	Immunophénotypage des lymphocytes circulants	Temps de saignement Dosage du complément
<i>Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste</i>	<i>Myélogramme**</i> +/- caryotype	Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées
Électrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig	Immunoélectrophorèse des protéines sériques	
Sérologie VIH	Anticorps antiplaquettes par MAIPA	
Sérologie des hépatites B et C	Durée de vie isotopique des plaquettes	
Anticorps antinucléaires	Anticorps anticardiolipides	
<i>Bilan hépatique</i>	Recherche d'un anticoagulant circulant	
<i>Créatinine</i>	TSH et anticorps antithyroïde	
<i>TP TCA fibrinogène</i>	Échographie abdominale (systématique pour certains)	
<i>Groupe sanguin, recherche d'agglutinines irrégulières dans les formes sévères</i>	Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (Breath-test à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles)*	
*les examens systématiques à réaliser aux urgences sont indiqués en gras et en italique ; **la réalisation du myélogramme n'est pas systématique. Voir le texte qui indique les situations au cours desquelles sa réalisation doit être envisagée. NFS : numération formule sanguine ; EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique ; Ig : immunoglobuline ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé ; MAIPA : <i>monoclonal platelet antigen capture assays</i> ; TPO : anticorps antithyropéroxydase		

l'arrêt du médicament responsable. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire en s'acharnant à rechercher une modification du traitement dans les jours qui ont précédé la découverte de la thrombopénie. Une thrombopénie immunoallergique peut cependant être occasionnellement induite par un médicament pris depuis plusieurs années. La confirmation du diagnostic par des tests de laboratoire est rarement possible et réservée à des laboratoires spécialisés. La réintroduction du médicament est formellement contre-indiquée. Le mécanisme des thrombopénies à l'héparine est également immunoallergique, mais les caractéristiques cliniques en sont différentes. Elles sont principalement observées avec les héparines non fractionnées et sont devenues rares avec l'utilisation large des traitements par héparine de bas poids moléculaire. Elles surviennent habituellement cinq à dix jours après le début du traitement, exceptionnellement au-delà du 25^e jour ou avant le 5^e jour. Le diagnostic doit être évoqué devant une baisse du chiffre de plaquettes même si celui-ci reste normal. La thrombopénie est souvent modérée à 50-100 G/L. Elle peut se compliquer de thromboses artérielles ou veineuses alors que les complications hémorragiques sont rares. Elle se corrige rapidement après l'arrêt du traitement. Le diagnostic repose sur le contexte clinique et une confirmation diagnostique peut être apportée par le laboratoire en utilisant un test ELISA recher-

chant des anticorps anti-PF4/héparine associé à la réalisation de tests fonctionnels plaquettaires.

Avec le mode de préparation actuel des produits sanguins (déleucocytation et déplaquettisation systématiques des produits sanguins labiles), les thrombopénies dues à un alloanticorps sont devenues exceptionnelles. De la même manière qu'il existe des systèmes de groupes érythrocytaires, les glycoprotéines de la membrane plaquettaire expriment des polymorphismes antigéniques qui définissent des groupes plaquettaires. Chez les sujets présentant un phénotype plaquettaire rare HPA1a négatif, la transfusion ou la grossesse peuvent provoquer l'apparition d'alloanticorps antiplaquettes anti-HPA1a. À l'occasion d'une nouvelle transfusion contenant des plaquettes de phénotype HPA1a positif (habituellement des concentrés de globules rouges contaminés par des plaquettes), les alloanticorps du receveur vont provoquer la destruction des plaquettes transfusées incompatibles, mais également, pour une raison que l'on ignore, des plaquettes HPA1a négatives du receveur. La thrombopénie, souvent sévère, survient dans les dix jours qui suivent la transfusion. Malgré la rareté de cette complication, le réanimateur devra néanmoins évoquer ce diagnostic devant un patient développant une thrombopénie sévère au décours d'une transfusion. Le diagnostic repose sur des examens immunohématologiques plaquettaires très spécialisés.

Tableau 3 Médicaments impliqués dans la survenue d'une thrombopénie	
Familles thérapeutiques	Médicaments impliqués (DCI)
Héparines	Héparine non fractionnée, plus rarement héparines de bas poids moléculaire
Antiagrégants plaquettaires et anti-GpIIb/IIIa	Abciximab, aspirine, eptifibatide, tirofiban, ticlopidine
Quinidiniques	Quinine, quinidine
Antibiotiques et antifongiques	Amphotéricine B, éthambutol, fluconazole, linézolide, acide nalidixique, rifampicine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, vancomycine
Antihypertenseurs, anti-arythmiques et diurétiques	Alpha-méthyl-dopa, alprénolol, amiodarone, captopril, digoxine, hydrochlorothiazide, minoxidil, oxprenolol
Antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, médicaments antirhumatismaux	Diclofenac, D-pénicillamine, ibuprofène, naproxène, paracétamol, sels d'or, sulfasalazine
Chimiothérapies, immunosuppresseurs	Fludarabine, ciclosporine, interféron alpha, oxaliplatine, tamoxifène
Psychotropes	Diazépam, carbamazépine, halopéridol, lithium
Anticomitiaux	Acide valproïque
Antihistaminiques	
Antiulcéreux	Cimétidine, ranitidine, oméprazole
DCI : dénomination commune internationale	

Modalités thérapeutiques du PTI en réanimation

Au cours du PTI, l'importance du syndrome hémorragique est variable d'un patient à l'autre et il n'est pas rare que des patients ayant une thrombopénie très profonde soient asymptomatiques. Il est d'autre part exceptionnel qu'un saignement mettant en jeu le pronostic vital ne soit pas précédé d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux sévère. La profondeur de la thrombopénie ne permet donc pas à elle seule d'apprécier le risque de saignement viscéral grave, en particulier cérébro-méningé ou digestif, et de déterminer le degré d'urgence thérapeutique. Les autres facteurs devant être pris en compte sont l'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux, l'âge et le terrain, l'association à d'autres troubles de l'hémostase et de la coagulation, et le contexte clinique (nécessité d'un geste chirurgical par exemple).

L'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux est l'élément capital pour apprécier le risque de saignement grave. Les signes qui doivent faire craindre une telle complication sont l'existence d'un purpura et/ou d'hématomes étendus s'aggravant rapidement et l'existence d'hémorragies muqueuses importantes (ménométrorragies, épistaxis spontanées, surtout si elles sont bilatérales, gingivorragies spontanées, bulles hémorragiques dans la bouche). Nous avons proposé un score hémorragique simple qui vise à aider le clinicien à poser les indications thérapeutiques (Tableau 4) [3].

Le terrain conditionne également le degré d'urgence. Le risque hémorragique est plus important chez le sujet âgé ou

Tableau 4 Score hémorragique d'après Khellaf et al [3]

Âge	
Âge > 65 ans	2
Âge > 75 ans	5
Saignement cutané	
Purpura pétéchial localisé	1
Purpura ecchymotique	2
Purpura pétéchial avec localisations multiples	3
Purpura pétéchial généralisé	3
Purpura ecchymotique généralisé	4
Saignement muqueux	
Épistaxis unilatérale	2
Épistaxis bilatérale	3
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5
Saignement urinaire	
Hématurie macroscopique sans anémie	4
Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Saignement gastro-intestinal	
Saignement digestif sans anémie	4
Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	15
Saignement du système nerveux central (SNC)	
Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15

chez le nourrisson et l'association à une tare viscérale telle qu'une hypertension artérielle mal contrôlée, une insuffisance rénale chronique ou un ulcère gastroduodéal évolutif

augmente le risque de saignement grave de même que l'association avec d'autres troubles de l'hémostase ou de la coagulation (insuffisance hépatocellulaire, déficit en facteur de la coagulation...), et la nécessité d'effectuer un geste traumatique même quand celui-ci est considéré comme mineur (extraction dentaire, ponction...). La prise éventuelle de médicaments pouvant modifier l'hémostase ou favoriser l'apparition d'un saignement digestif (antivitamine K, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) doit être interrompu dès lors que le patient présente un saignement mettant en jeu le pronostic vital.

Modalités thérapeutiques

• Mesures thérapeutiques générales

Dans tous les cas, il faut envisager des règles générales communes à la prise en charge de toutes les thrombopénies, quel qu'en soit le mécanisme [1,2] :

- arrêter tous les médicaments susceptibles d'entraîner une thrombopénie, suspendre dans la mesure du possible les traitements antiagrégants ou anticoagulants, contrôler la pression artérielle, pratiquer un geste local susceptible d'interrompre le saignement (méchage d'une épistaxis...), éviter les gestes traumatiques susceptibles d'aggraver la situation (pose d'un cathéter central, ponction lombaire, sondage urinaire...);
- en cas de règles abondantes, l'acide tranexamique (agent hémostatique) peut-être utile, chez des patientes ayant une thrombopénie inférieure à 30 G/L. Par voie orale, la dose est selon les cas à traiter de 2 à 4 g/24h à répartir en deux ou trois prises (soit quatre à huit comprimés par jour). On pourra également commencer une contraception par progestatifs : Lutényl® ou Luteran® 10 mg/jour en continu à poursuivre tant que les plaquettes restent basses et en avertissant la patiente que l'effet contraceptif n'est parfois obtenu qu'au bout de plusieurs semaines.

• Traitements de première ligne au cours des thrombopénies immunologiques

Les corticoïdes

- La prednisone (Cortancyl®) est le traitement de première ligne [1]. Elle doit être préférée à la prednisolone en raison d'une meilleure biodisponibilité. On l'utilise à la dose de 1 mg/kg/j pendant trois semaines avec ensuite un arrêt très rapide en quelques jours. Les corticoïdes sont généralement efficaces (70 % de réponse en moyenne) mais de manière transitoire et ils n'influencent pas l'histoire de la maladie. Une corticothérapie prolongée est donc à proscrire car elle est grevée d'un risque élevé d'effets secondaires, sans bénéfice sur le pronostic à long terme [1,2];

- la dexaméthasone per os est utilisée chez l'adulte à la dose de 40 mg/jour pendant quatre jours, elle a été proposée en alternative à la prednisone mais aucune étude ne permet d'affirmer la supériorité d'un tel schéma d'administration;
- la méthylprednisolone par voie veineuse (Solumedrol®) est utilisée en cas de syndrome hémorragique important à la dose de 15 mg/kg/jour à J1+/-J2 et J3. Elle est efficace dans plus de 80 % des cas mais avec un effet transitoire, ce qui invite à prescrire au décours une cure de prednisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant 21 jours [4]. Il faut vérifier l'absence d'hypokaliémie, la normalité de l'ECG (la méthylprednisolone peut exceptionnellement induire des troubles de conduction) et la stérilité des urines avant la perfusion qui devra être administrée en au moins trois heures avec une surveillance régulière des constantes hémodynamiques.

Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Ce traitement coûteux a une efficacité remarquable avec une fréquence de réponse supérieure à 80 % mais malheureusement toujours transitoire [4]. Il doit donc être réservé aux situations où le syndrome hémorragique est important. Il trouve donc toute sa place chez les malades chez qui la sévérité du PTI justifie une admission en réanimation. La dose habituelle est de 1 g/kg/jour chez l'adulte à J1 sans dépasser 100 g par perfusion en cas d'obésité. Une seconde injection à J3 est nécessaire si les symptômes hémorragiques persistent à cette échéance [5]. Cette seconde injection doit être administrée dès J2 dans les formes avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Ce schéma thérapeutique permet une ascension plus rapide des plaquettes que le schéma à 0,4 g/kg pendant cinq jours à réserver aux patients à risque d'insuffisance rénale (patients âgés ou ayant un des facteurs de risque suivants : fonction rénale perturbée à l'état basal, diabète, obésité, insuffisance cardiaque, prise de médicaments néphrotoxiques). Ce traitement est habituellement efficace pendant deux à trois semaines; les IgIV à l'instar de la corticothérapie n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI. Il a été démontré que la prise de prednisone à la posologie d'1 mg/kg/j pendant les 18 jours suivant les perfusions d'IgIV augmente significativement la durée de la réponse [4]. Les immunoglobulines anti-D à forte dose ont été proposées en alternative aux IgIV, notamment chez l'enfant, mais leur développement a été interrompu dans cette indication en raison des risques d'hémolyse intravasculaire mortelle. Elles ne sont donc plus commercialisées en Europe.

Transfusion de plaquettes

Les transfusions de plaquettes au cours du PTI sont habituellement inefficaces en raison de leur destruction périphérique rapide et n'ont pas leur place dans le traitement du PTI sauf dans les rares situations les plus sévères avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel [1,2]. La transfusion

de plaquettes doit alors être combinée aux corticoïdes et à une perfusion d'IgIV ; elle peut permettre de restaurer rapidement un chiffre de plaquettes minimal permettant l'arrêt du saignement. Il est recommandé de répéter les transfusions sur le nyctémère, par exemple toutes les huit heures dans les formes les plus graves. Dans les cas de saignements intracrâniens ou en cas d'acte de neurochirurgie, le seuil de chiffre de plaquettes à atteindre est de 100 G/L [2].

Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques (Fig. 2) sont guidées par les critères précédemment décrits. Le réanimateur ne sera confronté qu'aux formes sévères de PTI.

En cas de syndrome hémorragique majeur et/ou lorsqu'il existe une mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel comme par exemple un saignement cérébro-méningé, un saignement digestif ou gynécologique avec déglobulisation, les transfusions de plaquettes sont indiquées, associées aux IgIV d'emblée à dose maximale (1 g/kg à J1 et à J2) et aux bolus de méthylprednisolone. Certains proposent également d'associer d'emblée les alcaloïdes de la pervenche, voire les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. La place éventuelle de facteur VII activé n'a pas été évaluée dans cette indication mais peut se discuter en cas d'urgence extrême avec mise en jeu immédiate du pronostic vital.

En cas de syndrome hémorragique cutanéomuqueux important mais en l'absence de saignement mettant en jeu à court terme le pronostic vital ou fonctionnel, nous proposons de baser la démarche thérapeutique sur le score hémorragique [3]. Si le score est supérieur à 8, nous proposons l'utilisation des IgIV associées à la prednisone pendant 21 jours à la dose de 1 mg/kg/j. Si le score hémorragique est proche de 8, les IgIV peuvent être remplacées par la méthylprednisolone, toujours associée à la prednisone par voie orale pendant 21 jours. On pourra préférer l'utilisation des IgIV dans les rares cas où il existe une contre-indication aux corticoïdes (troubles psychiatriques graves, diabète décompensé, infection évolutive). Si le score est bas, la prednisone seule garde toute sa place. Le patient restera hospitalisé tant que le syndrome hémorragique reste actif. En revanche, si le syndrome hémorragique rétrocede, il n'y a pas lieu de procéder à une escalade thérapeutique, même si le chiffre de plaquettes reste bas et il faut alors savoir patienter, certains patients pouvant mettre plusieurs jours pour répondre au traitement. Lorsqu'un patient ne répond ni aux IgIV ni aux corticoïdes, il faut reconsidérer le diagnostic et réaliser le myélogramme s'il n'avait pas été réalisé initialement. Il existe néanmoins des patients atteints d'un PTI sévère réfractaire aux corticoïdes et aux IgIV. Dans ce cas, un court traitement par les alcaloïdes de la pervenche peut se discuter mais ses indications relèvent du spécialiste. De même, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

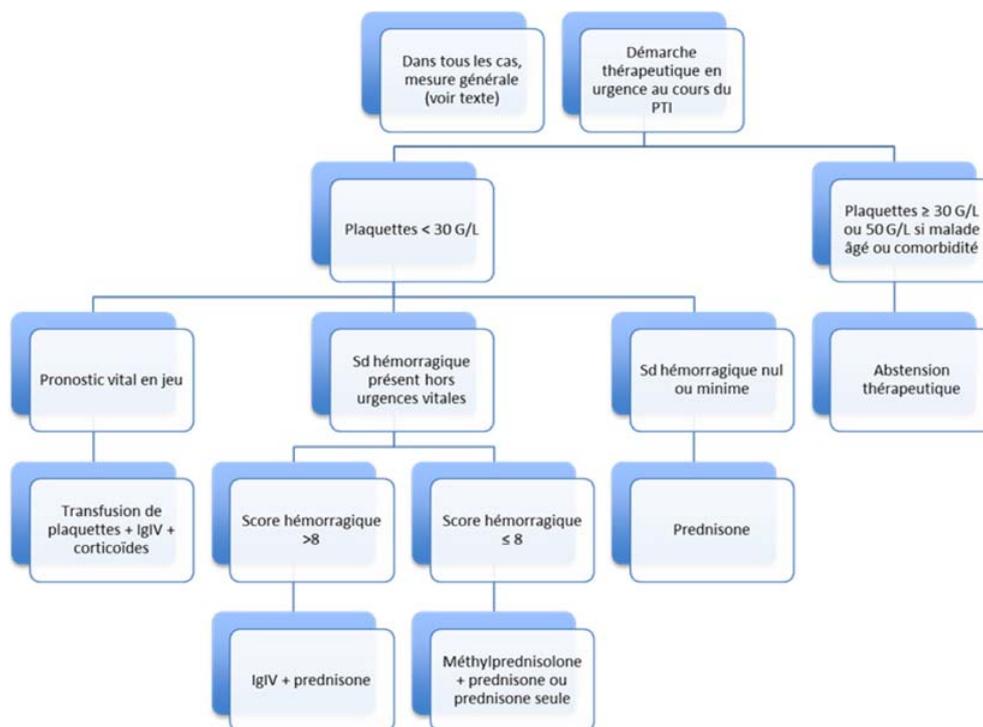


Fig. 2 Démarche thérapeutique en urgence au cours du purpura thrombopénique immunologique (PTI). IgIV : immunoglobulines intraveineuses

qui ont profondément modifié la prise en charge du PTI chronique n'ont habituellement pas leur place dans la prise en charge urgente du PTI en raison d'un délai d'action trop lent. Leur utilisation en urgence peut cependant occasionnellement se discuter dans des situations d'impasse thérapeutique.

Traitement des thrombopénies secondaires

Le traitement d'urgence du PTI associé à d'autres pathologies est identique à celui qui vient d'être exposé. Même en cas d'infection virale, il n'y a pas d'obstacle à utiliser les corticoïdes. Les mesures thérapeutiques spécifiques à la pathologie associée seront à envisager dans un deuxième temps.

Anémies hémolytiques auto-immunes et réanimation

Le diagnostic étiologique ne sera pas ici discuté car il fait l'objet d'un article spécifique au cours de ce même numéro. Nous aborderons essentiellement le traitement des AHAI à auto-anticorps chauds et la MAF.

Anémie hémolytique à anticorps chauds

Elle est le plus souvent d'installation progressive, en rapport avec une hémolyse intratissulaire, en particulier dans la rate. Il est donc rare qu'elle relève d'une prise en charge en réanimation. Il arrive cependant qu'une hémolyse massive intravasculaire survienne pouvant être à l'origine d'une anémie profonde d'installation aiguë qui peut être mal supportée, surtout quand elle survient sur un terrain fragile (sujet âgé, cardiopathie ou insuffisance respiratoire sous-jacente, etc.). Les moyens thérapeutiques à la disposition du clinicien dans le cadre d'une AHAI à anticorps chauds sont la transfusion de concentrés érythrocytaires, les corticoïdes, les IgIV et les immunosuppresseurs [6,7].

La transfusion de concentrés érythrocytaires

La transfusion est la plupart du temps possible au cours des AHAI même si le centre de transfusion peut être gêné par la présence des auto-anticorps qui, lorsqu'ils sont présents à titre fort, peuvent spontanément s'éluer de la surface des hématies et peuvent masquer la présence éventuelle d'agglutinines irrégulières. Si le patient a déjà été transfusé ou s'il s'agit d'une femme ayant déjà eu des grossesses, il est donc important de prévenir l'hémobiologiste car des techniques immunohématologiques adaptées peuvent parfois identifier un allo-anticorps qui doit alors être pris en compte dans les indications transfusionnelles. La cible antigénique des auto-anticorps est souvent impossible à identifier, les auto-

anticorps reconnaissant souvent un antigène public. Il est donc le plus souvent impossible de transfuser des concentrés érythrocytaires phénotypés porteur d'une cible antigénique non reconnue par l'auto-anticorps. Malgré cela, la transfusion est souvent temporairement efficace et permet de passer un cap dans l'attente de l'efficacité des traitements immunomodulateurs. Le seuil d'hémoglobine tolérable et l'indication de la transfusion est à apprécier au cas par cas en fonction du terrain : âge, pathologie coronarienne ou facteur de risques de coronaropathie, défaillance d'organe associé. On veillera à ne pas transfuser de façon inutile une femme jeune en raison du risque d'allo-immunisation préjudiciable pour les grossesses futures.

La corticothérapie

Une fois le diagnostic d'anémie hémolytique à anticorps chauds confirmé (il faut savoir que la réalisation d'un test de Coombs demande moins de deux heures), une corticothérapie doit être immédiatement commencée car l'AHAI est une véritable urgence thérapeutique. La posologie habituelle est de 1 à 1,5 mg/kg/jour sous forme de prednisone orale ou en bolus intraveineux de méthylprednisolone (voir modalités pratiques du bolus, Tableau 5). La posologie de la prednisone peut être augmentée à 2 mg/kg/jour au bout d'une à deux semaines s'il n'est pas constaté de réponse sur le taux d'hémoglobine. Il faut accompagner cette prescription de

Tableau 5 Modalités pratiques pour la réalisation d'un bolus de méthylprednisolone

Préalable à la perfusion

Vérifier la kaliémie (risque d'hypokaliémie)
Réaliser un électrocardiogramme à la recherche d'un bloc auriculoventriculaire
Vérifier l'absence d'infection : mesure de la température, bandelette urinaire
Vérifier la glycémie capillaire

Posologie habituelle

Méthylprednisolone 15 mg/kg/jour sans dépasser une dose maximale de 1000 mg
Une perfusion à J1 à répéter éventuellement à J2 et à J3 en fonction de l'évolution des symptômes hémorragiques cliniques

Durée de la perfusion

On perfusera le bolus de méthylprednisolone de 15 mg/kg sur trois heures dans 500 ml de NaCl 0,9 %

Surveillance durant la perfusion

Pression artérielle et fréquence cardiaque toutes les 30 minutes

Ralentir le débit de la perfusion si bouffées de chaleur, poussée d'hypertension

l'apport systématique de folates dont les besoins sont très augmentés en cas d'hémolyse. De plus, l'hémolyse représente en elle-même un facteur de risque de thrombose dont la physiopathologie reste discutée. La prescription d'une anticoagulation à dose prophylactique est donc souhaitable. L'efficacité du traitement des AHAI à anticorps chauds s'apprécie sur le taux d'hémoglobine (g/dl). En plus des mesures habituelles d'accompagnement des corticoïdes qui ne seront pas détaillées ici, nous conseillons une prophylaxie des infections par *Pneumocystis jirovecii* par le cotrimoxazole, car la corticothérapie va être administrée à forte dose sur une durée prolongée.

Idéalement, en cas de réponse, le taux d'hémoglobine doit se maintenir puis commencer à augmenter à partir de la première semaine de traitement. L'objectif à court terme n'est pas de faire disparaître l'hémolyse ou de négativer le test de Coombs mais de stabiliser puis d'augmenter le chiffre de l'hémoglobine. Certains malades peuvent ainsi rester dans un état d'hyperhémolyse compensée mais un avec un chiffre d'hémoglobine compatible avec une vie normale pendant une durée prolongée.

Les IgIV

Les IgIV ont rarement leur place dans le traitement des AHAI à anticorps chauds. En effet, contrairement au PTI où leur efficacité a été démontrée dans des essais contrôlés, leur intérêt au cours des AHAI reste débattu. Leur utilisation ne doit être envisagée qu'au cours des formes très sévères avec mise en jeu du pronostic vital et après échec des corticoïdes. Elles doivent alors d'emblée être utilisées à la dose de 2 g/kg avec un schéma d'administration de 1 g/kg/j deux jours de suite en ne dépassant pas la dose de 100 g par jour en cas d'obésité. En cas de facteurs de risque de survenue d'une insuffisance rénale (obésité, fonction rénale de base anormale, diabète, prise de médicaments néphrotoxiques, cardiopathie sous-jacente), il est prudent de répartir la dose totale sur quatre à cinq jours avec un contrôle journalier de la fonction rénale.

Les immunosuppresseurs

L'utilisation des immunosuppresseurs dans une AHAI à anticorps chauds peut être justifiée par la résistance à la corticothérapie qu'on jugera habituellement par une absence de remontée de l'hémoglobine entre J15 et J21. Le traitement de choix est dans ce cadre le rituximab (Mabthera®) à la dose de 375 mg/m² une fois par semaine pendant quatre semaines ou en deux injections d'une dose fixe de 1 g indépendamment du poids à 15 jours d'intervalle. Si le degré d'urgence le permet, il est préférable de vacciner préalablement le patient par les vaccins antipneumococciques (Pneumo23®) et haemophilus (Act HIB®) au moins 15 jours avant la première injection de rituximab. L'indication du rituximab dans

une AHAI relève d'une concertation avec les spécialistes hématologues ou internistes référents. Une étude prospective contrôlée contre placebo est actuellement en cours au sein du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte et vise à évaluer la place du rituximab dans les AHAI à auto-anticorps chauds [8].

La splénectomie

Malgré l'arrivée du rituximab qui est remarquablement efficace dans cette indication, la splénectomie garde toute sa place chez les patients ayant une AHAI grave résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. Son indication est habituellement décalée de plusieurs mois mais dans d'exceptionnelles AHAI graves résistant au traitement médical, elle peut être indiquée en semi-urgence.

Maladie des agglutinines froides

Les patients atteints de MAF sont souvent en état d'hémolyse compensée. Des accidents aigus d'hémolyse intravasculaire peuvent survenir en cas d'exposition au froid. Une infection par le biais d'une activation du complément peut également entraîner un accès brutal d'hémolyse et justifier une admission en réanimation quand l'hémolyse est mal supportée. Le traitement d'urgence de la MAF réside exclusivement sur la transfusion de concentrés érythrocytaires réchauffés [9]. En effet, l'hémolyse est uniquement intravasculaire et est liée à l'activation du complément par les agglutinines froides qui sont d'isotype IgM. En l'absence d'hémolyse intratissulaire, les corticoïdes sont ici inefficaces. Dans les formes sévères, les traitements immunosuppresseurs visant à diminuer la prolifération lymphoplasmocytaire clonale et en particulier l'association du rituximab à la fludarabine ou à la bendamustine sont à discuter au cas par cas avec l'hématologue référent mais ces traitements, associés à un risque infectieux certain, sont réservés aux formes les plus sévères. L'eculizumab est un anticorps monoclonal bloquant la fraction C5 du complément. Son intérêt potentiel pour traiter les poussées d'hémolyse intravasculaire pouvant survenir au cours de la MAF n'est pas démontré.

Transfusion de concentrés érythrocytaires réchauffés

La transfusion lente et prudente de concentrés érythrocytaires réchauffés nécessite impérativement l'utilisation d'un système de réchauffage des culots globulaires permettant de les amener à une température de 37°C avant transfusion.

Mesures associées

Le patient doit être gardé bien couvert dans une chambre à température élevée (>25°C). En cas de déplacement dans

l'hôpital pour la réalisation d'éventuels examens complémentaires, il faut limiter l'exposition au froid et utiliser une couverture chauffante. En cas d'intervention chirurgicale, la température du bloc opératoire devra être maintenue à au moins 25°C et l'anesthésiste devra veiller à éviter toute hypothermie. L'infection en activant le complément peut provoquer une poussée d'hémolyse chez les patients atteints de MAF. Devant toute aggravation brutale de l'anémie chez un patient connu comme porteur d'une MAF, il est donc nécessaire de rechercher et traiter tous les foyers infectieux sans oublier que ces patients sont exposés à la survenue d'une lithiase biliaire pigmentaire pouvant être à l'origine d'une cholécystite. L'apport systématique de folates est nécessaire à la bonne régénération médullaire.

Le syndrome d'Evans

Son traitement rejoint celui du PTI et des AHAI à autoanticorps chauds. Chez l'adulte, c'est souvent l'AHAI qui est au premier plan et qui pose le plus de problèmes thérapeutiques [10]. Le traitement d'urgence repose en priorité sur les corticoïdes selon les mêmes modalités que celle exposées précédemment. En cas de thrombopénie profonde, les IgIV restent le traitement de référence en association avec la prednisone.

Conclusion

Le traitement des cytopénies auto-immunes est bien codifié et repose sur les corticoïdes associés aux IgIV dans les formes les plus sévères de PTI. La transfusion érythrocytaire est très utile au cours des AHAI alors que la transfusion de plaquettes au cours du PTI est plus discutable mais doit cependant être utilisée dans les formes mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel. Une pathologie associée est présente dans 10 à 50 % des cas de cytopénies auto-immunes et mérite toujours d'être recherchée, en particulier au cours des AHAI. Il faut néanmoins souligner que cette recherche

a moins d'intérêt dans un contexte d'urgence, dans la mesure où la présence d'une pathologie tumorale, d'une infection virale ou d'un état auto-immun plus complexe ne modifie pas la prise en charge thérapeutique initiale des cytopénies auto-immunes.

Conflit d'intérêt : Bertrand Godeau est consultant pour les laboratoires Roche, LFB, AMGEN, GSK et a reçu des fonds pour la recherche de la part du laboratoire Roche.

Références

1. HAS (2009) Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole National de Diagnostic et de Soins. www.has-sante.fr
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:168–86
3. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, et al (2005) Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 90:829–32
4. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al (2002) Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 359:23–9
5. Godeau B, Caulier MT, Decuyper L, et al (1999) Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 107:716–9
6. HAS (2009) Anémies hémolytiques auto-immune de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins. www.has-sante.fr
7. Michel M (2011) Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol* 4:607–18
8. Michel M (2013) Rituximab in Auto-Immune Hemolytic Anemia (RAHIA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01181154
9. Berentsen S (2011) How I manage cold agglutinin disease. *Brit J Haematol* 153:309–17
10. Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al (2009) The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 114:3167–72