

# Cytopénies et défaillances d'organes

Lara ZAFRANI

DES MIR

Journée onco-hémato-médecine interne

# Que faire devant des cytopénies avec défaillances d'organes ?

Réticulocytes  
Frottis sanguin (schizocytes, blastes...)  
Hémolyse : LDH, Bilirubine libre, haptoglobine  
Coagulation  
Ferritine, triglycérides  
Test de coombs

## Anémie + Thrombopénie

Anémie hémolytique mécanique + thrombopénie  
**Microangiopathie thrombotique (MAT)**

Anémie hémolytique autoimmune + thrombopénie  
Syndrome d'Evans

## Pancytopénie

Myélogramme

Leucémie aigue  
Infiltration  
Syndrome myélodysplasique  
Aplasie médullaire

**Syndrome hémophagocytaire ?**

MAT et défaillances d'organes

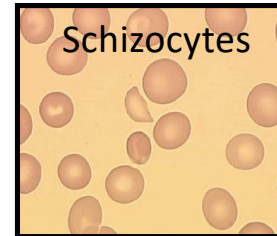
Pancytopenie fébrile : penser au SAM !!!

Neutropénie et sepsis : prise en charge

MAT et défaillances d'organes

# Microangiopathie thrombotique

Anémie hémolytique mécanique

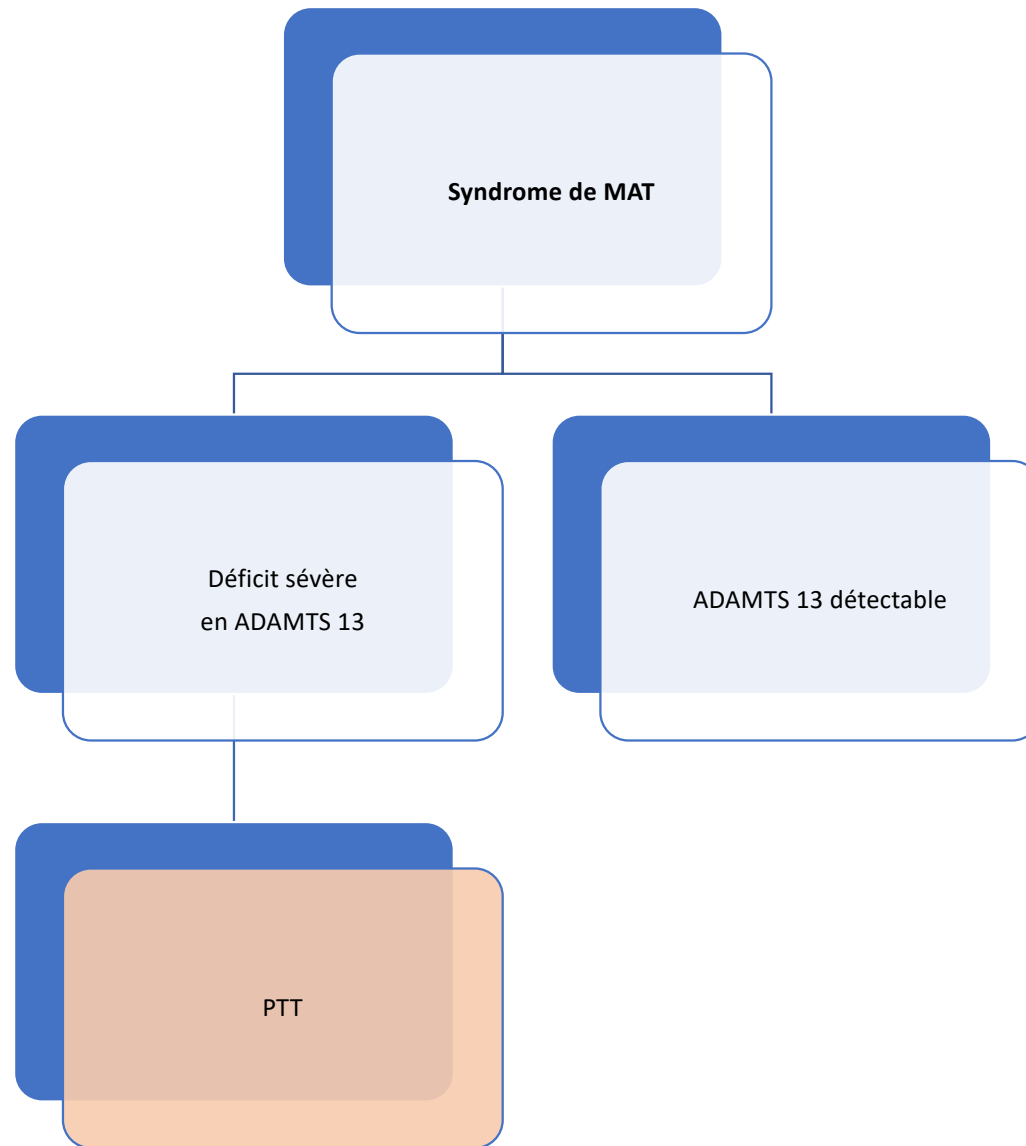


Thrombopénie périphérique



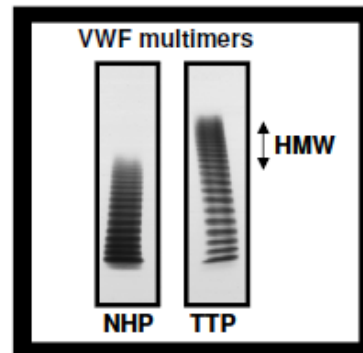
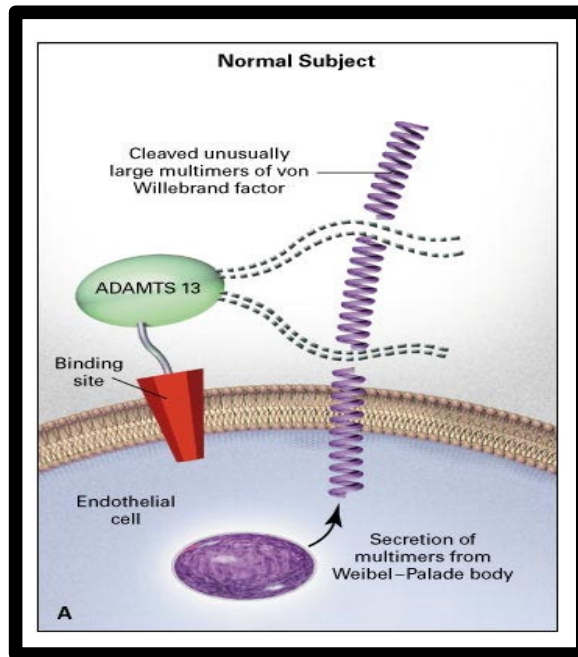
+/- Défaillances d'organes



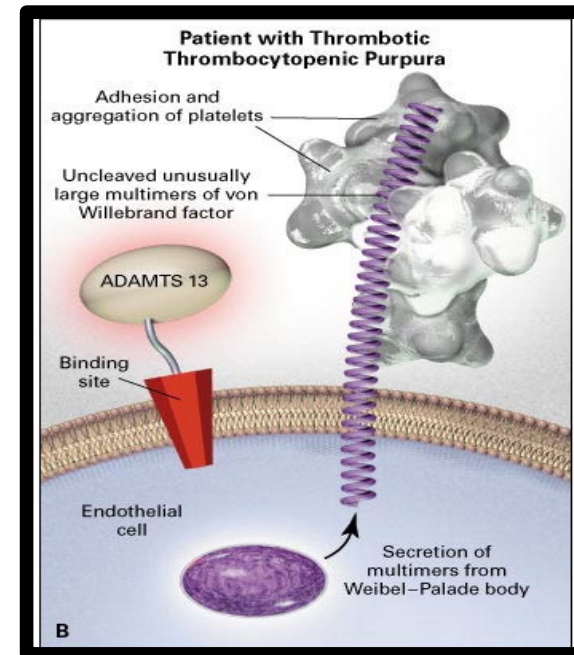


# Physiopathologie

Normale



PTT

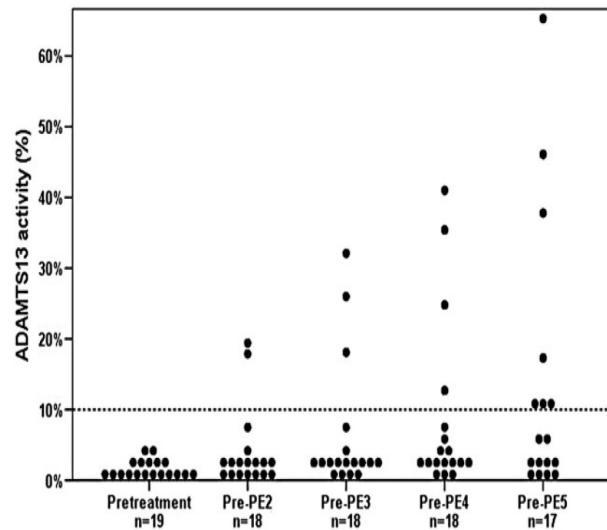


Augmentation  
adhésion plaquettaire  
Microthrombis

*Moake et al. NEJM 2002, JCI 1986 ; Furlan, et al. Blood 1996*

## Mesure activité ADAMTS13

AVANT PLASMATHERAPIE +++  
Prélever 1 tube SEC de 5 ml et centrifuger 15 minutes, à 4°C, 4000 rpm  
Congeler le sérum à -20°C ou -80°C.

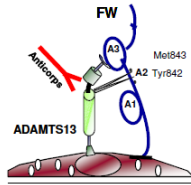


si possible avant traitement mais fiable jusqu'à J3

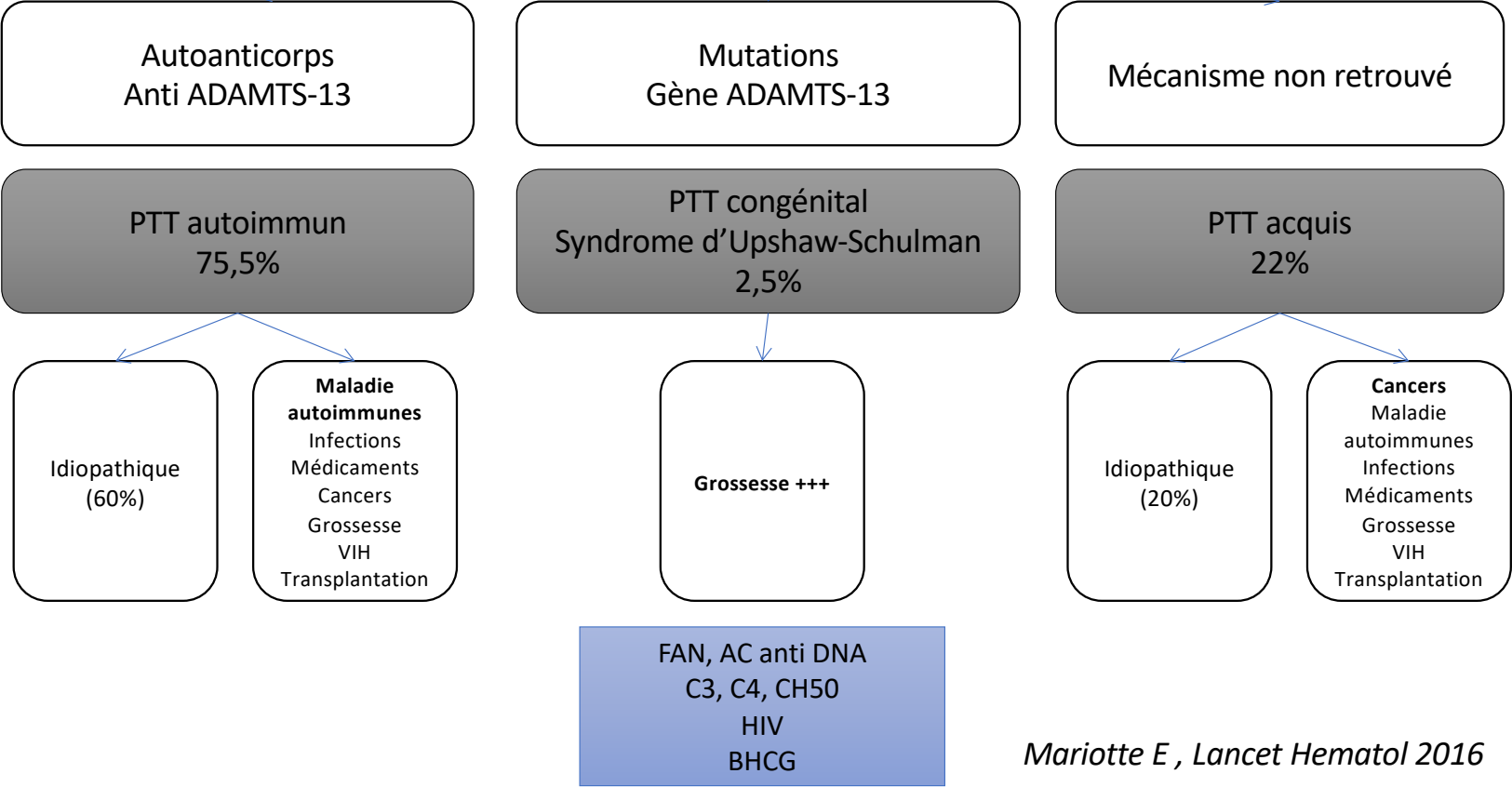
*Wu, N et al. Transfusion 2015*



PTT de l'adulte



N=772  
MAT avec déficit sévère en ADAMTS-13



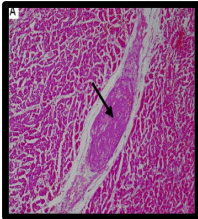
Mariotte E, Lancet Hematol 2016

# Défaillances d'organes

Troponine  
ECG

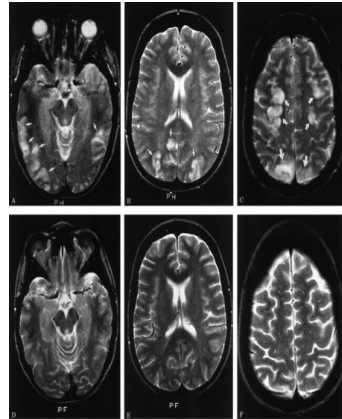
+/-ETT

Mortalité ++



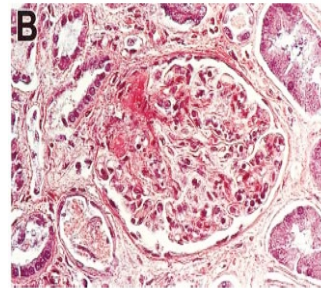
Examen neuro

+/-IRM



Urée, Créatininémie

Protéinurie



Examen abdominal

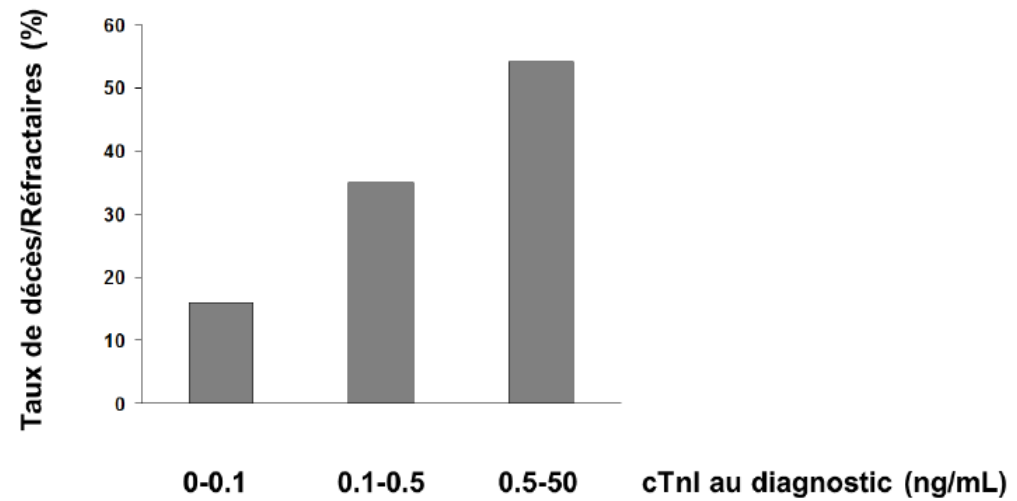
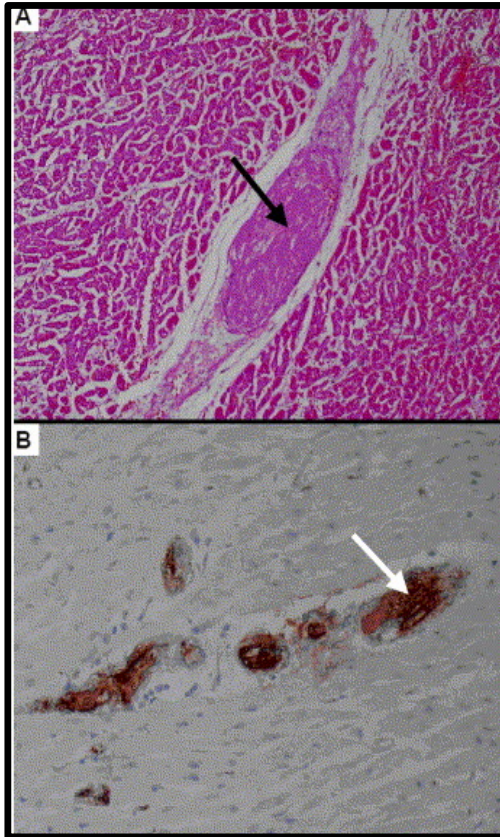
Lipasémie

*Benhamou, Y et al. JTH 2015*

*Zafrani, L et al. JTH 2015*

*Burrus, TM et al. Neurology 2009*

## Défaillance cardiaque et morbumortalité



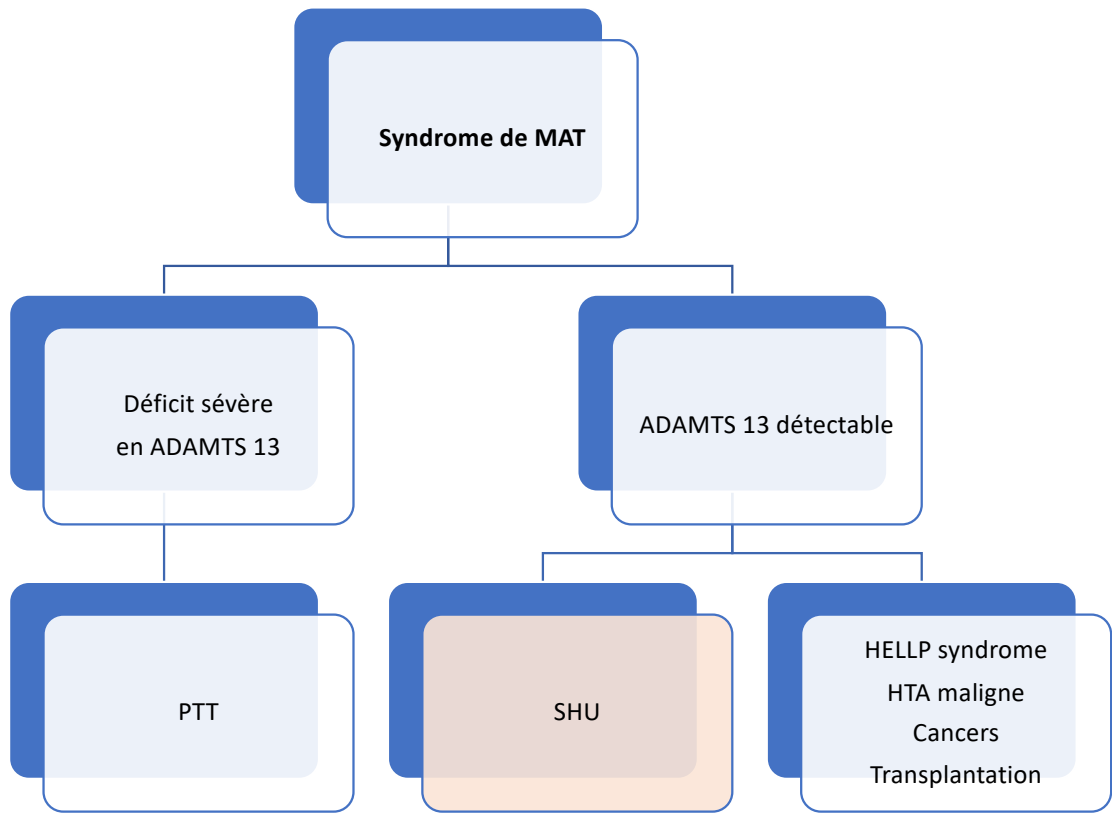
*Benhamou, Y et al. JTH 2015 ; Hugues, C et al. JTH 2009*

## Prédire un déficit sévère en ADAMTS-13

	OR	95% IC	P value
Creatininémie < 200µmol/l	23.4	8.8; 62.5	<0.001
Plaquettes < 30 G/l	9.1	3.4 ; 24.8	<0.0001

VPP: 85%  
VPN : 93,3%

*Coppo et al. Medicine 2004*  
*Coppo et al. Plos one 2010*



## MAT secondaires/diagnostic différentiel

Médicaments

Anémie  
hémolytique  
auto-immune/  
syndrome d'Evans

CIVD

Grossesse  
Prééclampsie  
HELLP

Quinine  
Interferon  
Inhibiteurs  
calcineurines  
Ticlopidine  
Clopidogrel  
Oestroprogestatifs  
IFN $\alpha$  et IFN $\beta$

Test de coombs

TP, TCA

$\beta$ -HCG

## MAT secondaires

HTA maligne

Cancer

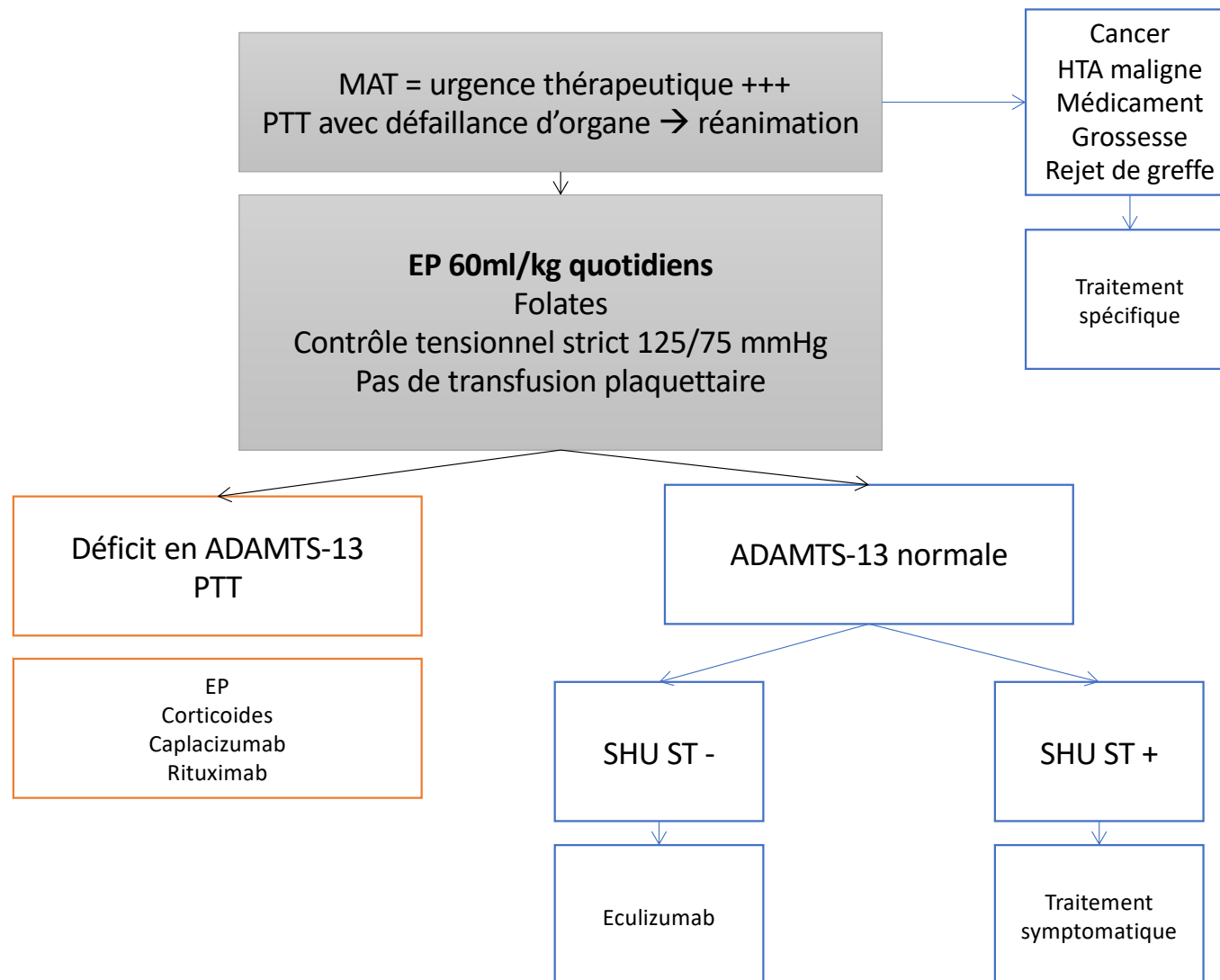
Infections  
virales ou  
bactériennes  
sévères

PAs > 200mmHg  
PAd > 120mmHg  
FO

Myélogramme  
+/- imagerie

CMV, adénovirus,  
HSV, HIV  
Méningocoque,  
pneumocoque

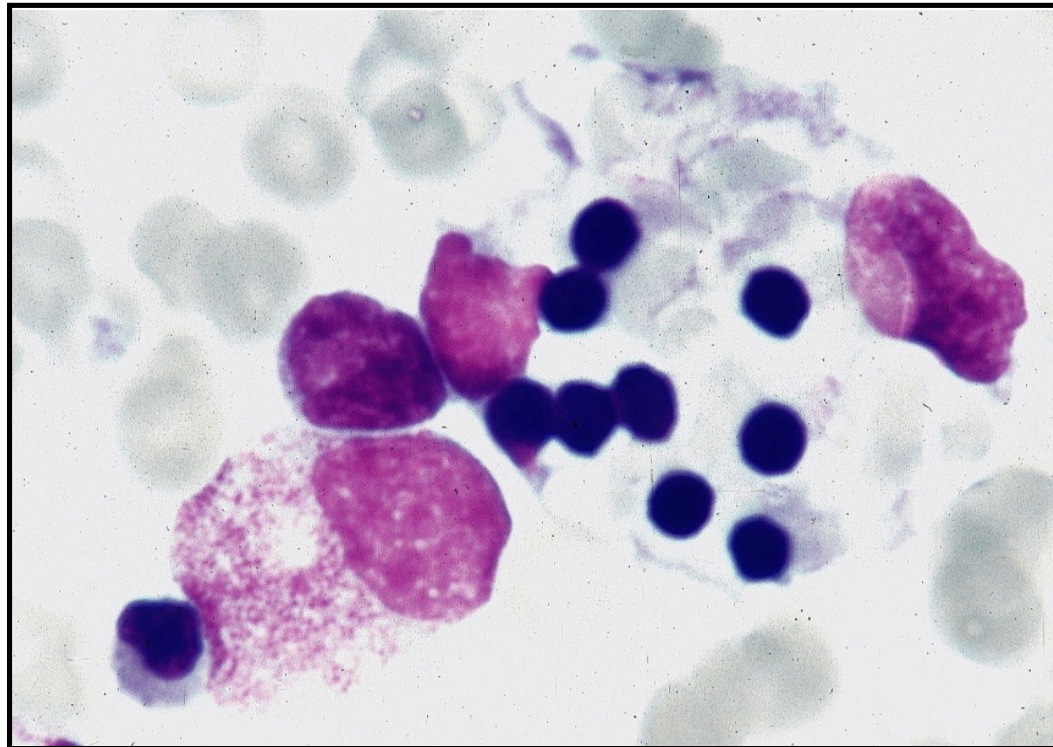




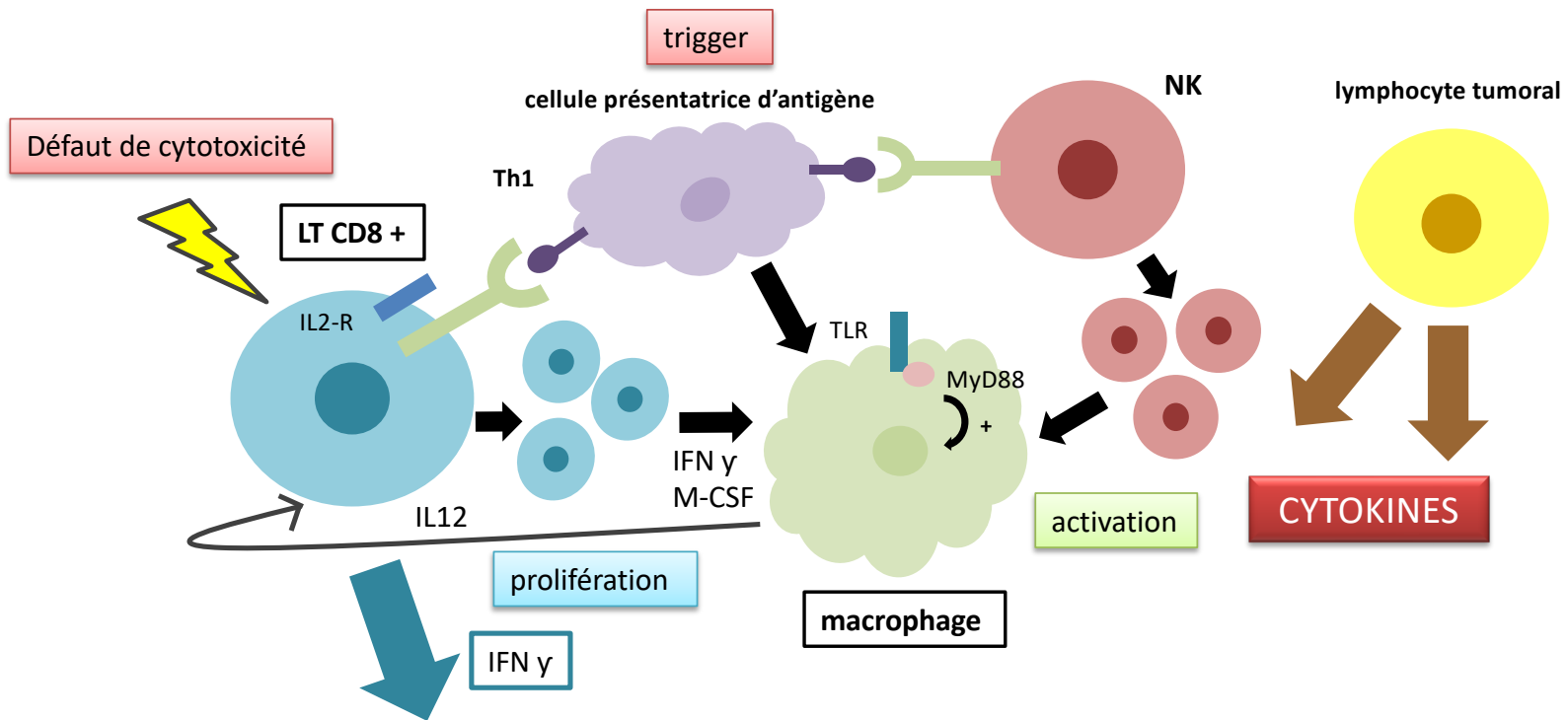


Pancytopenie fébrile : penser au SAM !!!

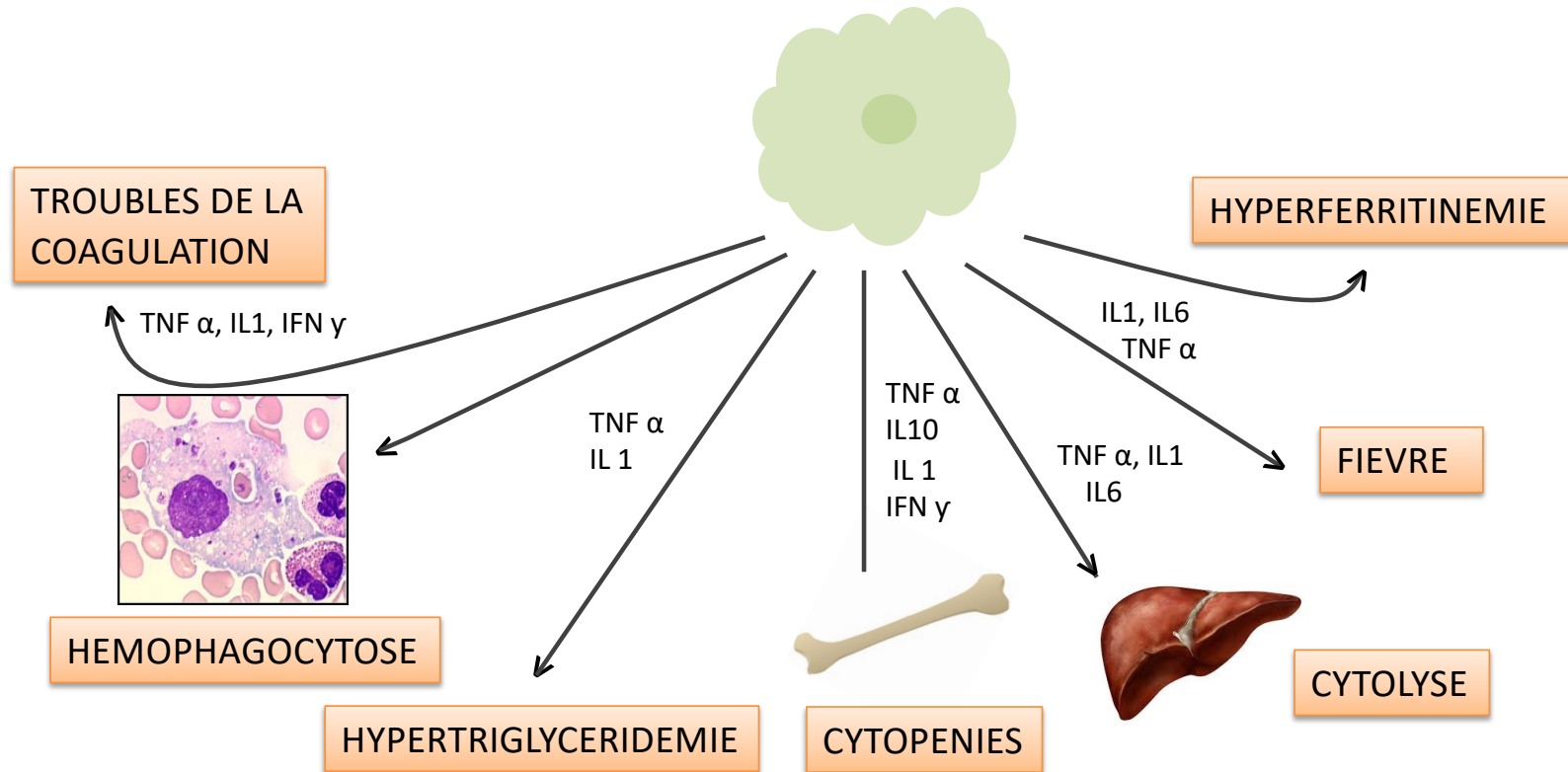
## Syndrome hémophagocytaire



# Physiopathologie



# Physiopathologie



# Pancytopenie fébrile

Fièvre quasi constante+++

## **PANCYTOPENIE**

ANEMIE 100%

THROMBOPENIE 90%

NEUTROPENIE 80%

## **Hyperferritinémie**

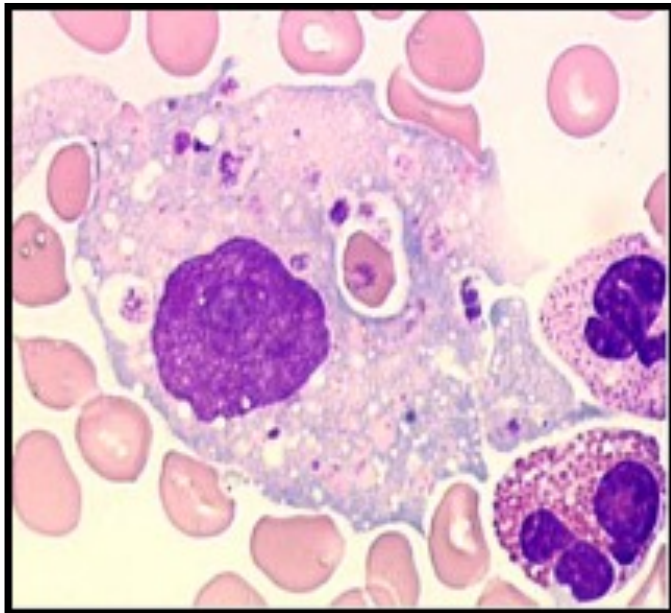
Hypertriglycémie

Cytolyse/cholestase

Troubles de la coagulation

Hyponatrémie

## Hémophagocytose



Non spécifique

Absente dans 20% des SAM

## Scores diagnostics

### H-Score

- Immunodépression sous jacente
  - Température
  - Organomégalie
  - Triglycéridémie
  - Ferritinémie
    - ASAT
  - Fibrinogène
  - Cytopénies
- Hémophagocytose

H-Score > 169  
Se 93% et Sp 86%

<http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Fardet L et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014

### HLH 2004

1. Caractère familial / Déficit génétique
2. 5/8 critères:
  - Fièvre
  - Splénomégalie
  - $\geq 2$  cytopénies
  - Hypertriglycéridémie ou hypofibrinémie
  - Ferritine > 500  $\mu\text{g/l}$
  - sCD25 > 2400 U/ml
  - Diminution activité NK
  - hémophagocytose

Henter J-I et al. *HLH-2004. Pediatr Blood Cancer* 2007

# Enquête étiologique +++

## Infections

### VIRUS

- EBV
- AUTRES HERPESVIRUS
  - Parvovirus B19
  - HAV
  - Influenza
  - Adénovirose
  - Rubéole

### BACTERIES

- Mycobactéries
- Salmonelle
- Brucelle

### PARASITES

- Leishmaniose
- Toxoplasmose

### MYCOSES

- Histoplasmose



## Enquête étiologique +++

### Hémopathies-néoplasies

- **Hémopathies malignes**
  - **Lymphomes T ou NK**
  - Lymphomes B
  - Hodgkin
  - Autres
- **Castleman**
- **Cancers solides**

### Maladies auto-immunes

- **Maladie de Still**
- **Lupus**

## Biopsier les patients ++++

**Biopsie ganglionnaire**

90% rentabilité

**PBH**

50% diagnostic  
étiologique

**BOM**

50% diagnostic  
étiologique

**Splénectomie**

90% rentabilité

# Défaillances d'organes

## HEPATIQUE

60% des cas : perturbation des tests hépatiques

Cholestase > cytolyse

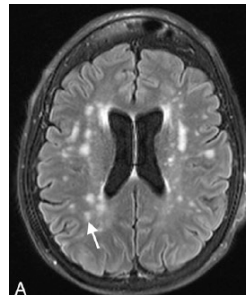
Attention aux herpes virus devant une grosse cytolyse

de Kerguenec C et al.  
Am J Gastroenterol. 2001

## NEUROLOGIQUE

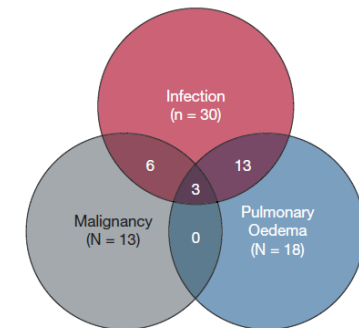
25% des cas +++

Suspecter lymphome avec atteinte neuroméningée, tuberculose, toxoplasmose



Anderson TL et al.  
Clin Imaging. 2015

## PULMONAIRE



Sequin et al. Chest. 2016

## Défaillances d'organes

### RENAL

AKI : 60% des cas dont 60%  
nécessitent l'EER

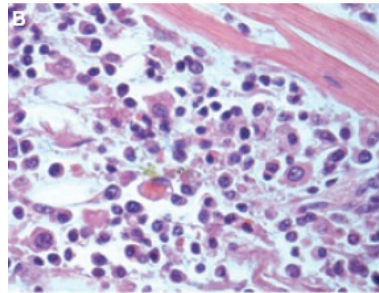
Atteintes tubulaires  
Syndrome de lyse tumorale  
Glomerulopathies

*Aulagnon et al. AJKD 2014*

### CARDIAQUE

16% d'atteinte cardiaque

Etiologie ++



Parvo B19

*Bal A et al. APMIS. 2009*

### CUTANEE

25% des cas

Rash cutané érythémateux, maculo-  
papuleux, non prurigineux

Parfois généralisé, transitoire



*Fardet L et al. Br J Dermatol. 2010*

## Traitement

Traiter la cause ++++

Traitement symptomatique

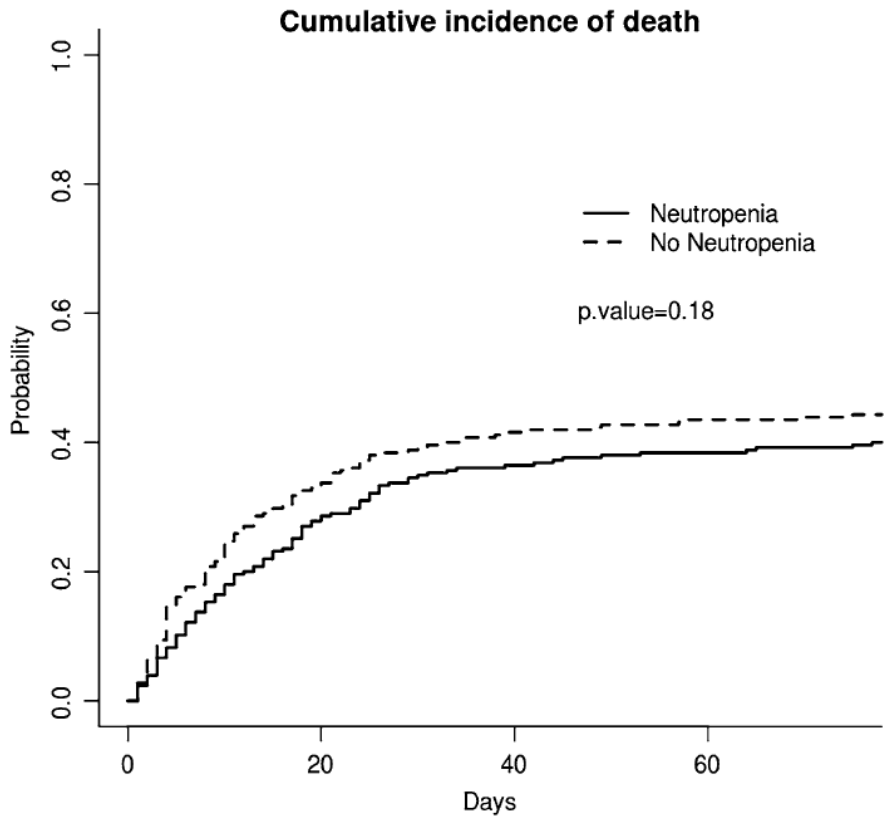
**VP16 ++++** (150mg/m<sup>2</sup>, adaptation fonction rénale et hépatique)

Corticoides

Ciclosporine

Neutropénie et sepsis : prise en charge

# Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit



Particularités chez le neutropénique

Dyspnée et besoins en oxygène >> foyer

Recherche d'une mucite ++

Douleurs abdominales mais abdomen souple

Examen du périnée ++

PAC, KT manchon

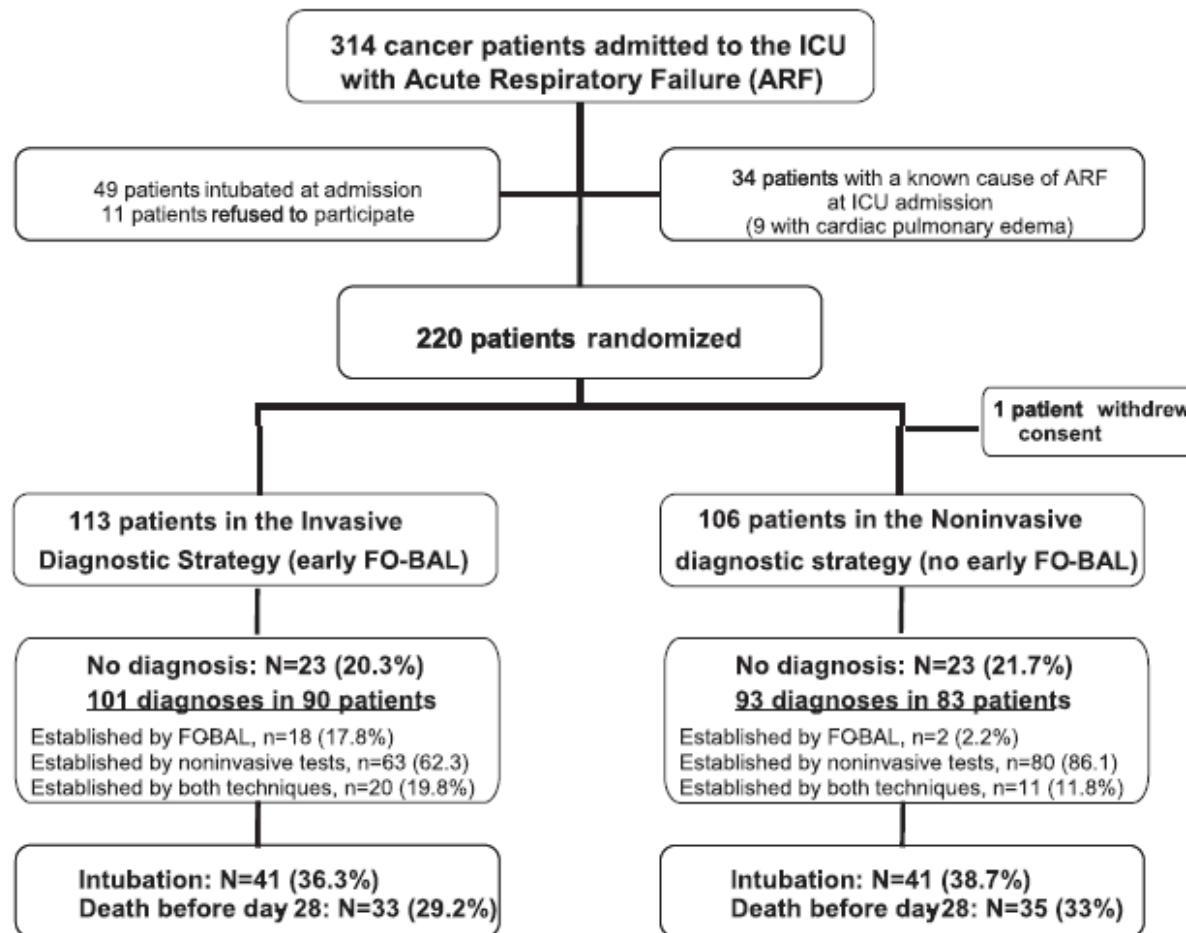


Bilan infectieux (bactérien) de 1<sup>ère</sup> intention chez le neutropénique

- Hémocultures périphériques et cathéter
- ECBU, coproculture / toxine *Clostridium difficile*
- Recherche colonisations antérieures ( BLSE, SARM)

*Freifeld A. Clin Infect Dis 2011.  
Schnell D. Ann Intens Care 2016.*

Faut il faire un LBA ou des prélèvements respiratoires invasifs en cas de point d'appel pulmonaire ?  
chez les patients non intubés....



«Bilan MiniMax»

Faut il faire un LBA ou des prélèvements respiratoires invasifs en cas de point d'appel pulmonaire ?

**Bilan non invasif +++**

ECBC

Antigénémie aspergillaire

BD glucan

PCR mucorales

Crachat induit IF/PCR Pneumocystis

## Antibiothérapie au cours des neutropénies fébriles

- Association d'une bétalactamine anti-*Pseudomonas* et d'un aminoside en dose unique journalière
- Associées au cas par cas avec:
  - Molécule anti-anaérobies (atteinte digestive)
  - Glycopeptides (cathéter et cellulite +/- atteinte digestive)
  - Antifongiques

## Quand mettre un glycopeptide ?

*RV-2 - Il faut probablement proposer un traitement probabiliste incluant un glycopeptide chez les patients neutropéniques de réanimation dans les situations suivantes:*

*V-2-a – suspicion d'infection de voie d'abord vasculaire (Accord fort).*

*V-2-b - porte d'entrée cutanée ou cellulite (Accord fort).*

*V-2-c - sepsis sévère ou choc septique (Accord faible).*

*V-2-d - antibiothérapie probabiliste présentant un spectre insuffisant sur les germes à Gram positif (ceftazidime par exemple) (Accord faible).*

*V-2-e - mucite grade III ou IV (Accord faible).*

*V-2-f - colonisation à *Staphylococcus aureus* Métilcilline-Résistant (Accord faible).*

## Quand mettre un glycopeptide ?

*RV-3 - En cas de traitement probabiliste incluant un glycopeptide, ce dernier doit probablement être arrêté :*

- après 72 heures en l'absence d'infection documentée à SARM, entérocoque résistant à l'ampicilline ou streptocoque résistant aux bêtalactamines (Avis d'expert, accord faible).*
- en cas de documentation microbiologique positive à germe sensible (Cocci Gram positif ou autre) aux bêtalactamines (Avis d'expert, accord fort).*

## Entérocolite du neutropénique



Neutropénie

Fièvre > 38,3°C

Douleur abdominale

Epaississement de la paroi du tube digestif

(> 4mm, localisé ou diffus)

Exclusion des diagnostics différentiels

colite clostridium difficile

GVH digestive

autre syndrome abdominal aigu

# Documentation bactérienne

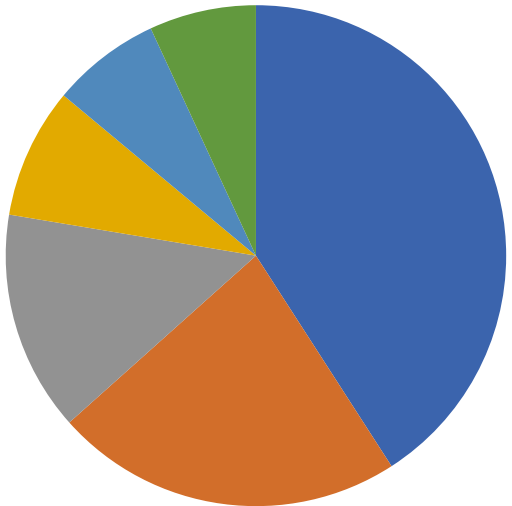
Documentation bactérienne dans 60% des cas

70%

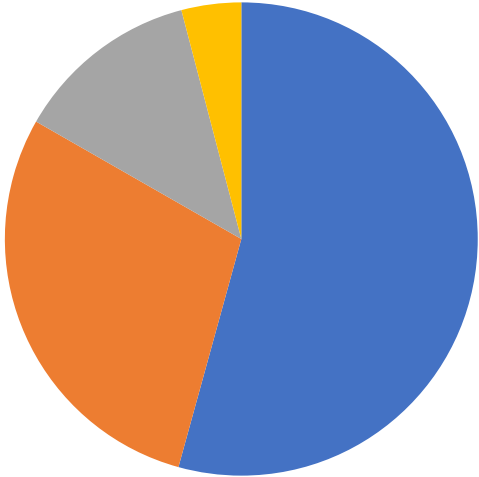
30%

**Bacilles Gram -**

**Cocci gram +**



- Escherichia Coli
- Klebsiella spp
- Enterobacter Cloacae
- Pseudomonas aeruginosa
- Anaérobies
- Autres BGN



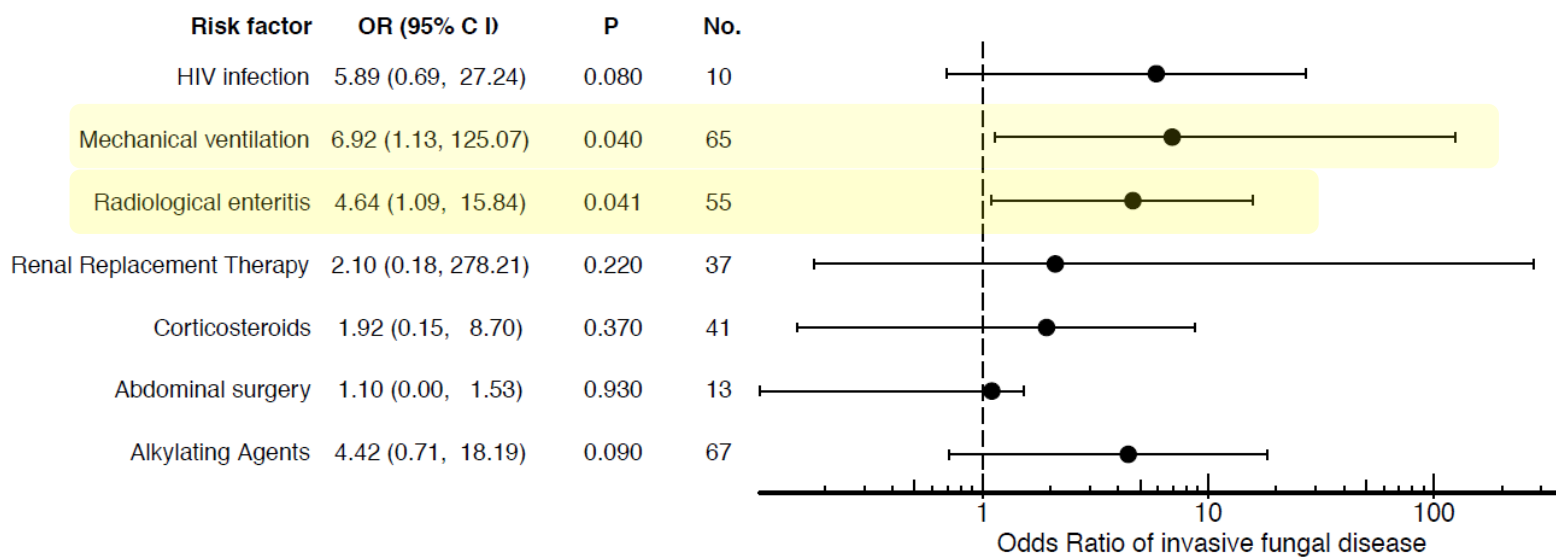
- Enterococcus faecium
- Streptococcus spp
- Enterococcus faecalis
- Staphylococcus aureus

Infection polymicrobienne dans 15% des cas

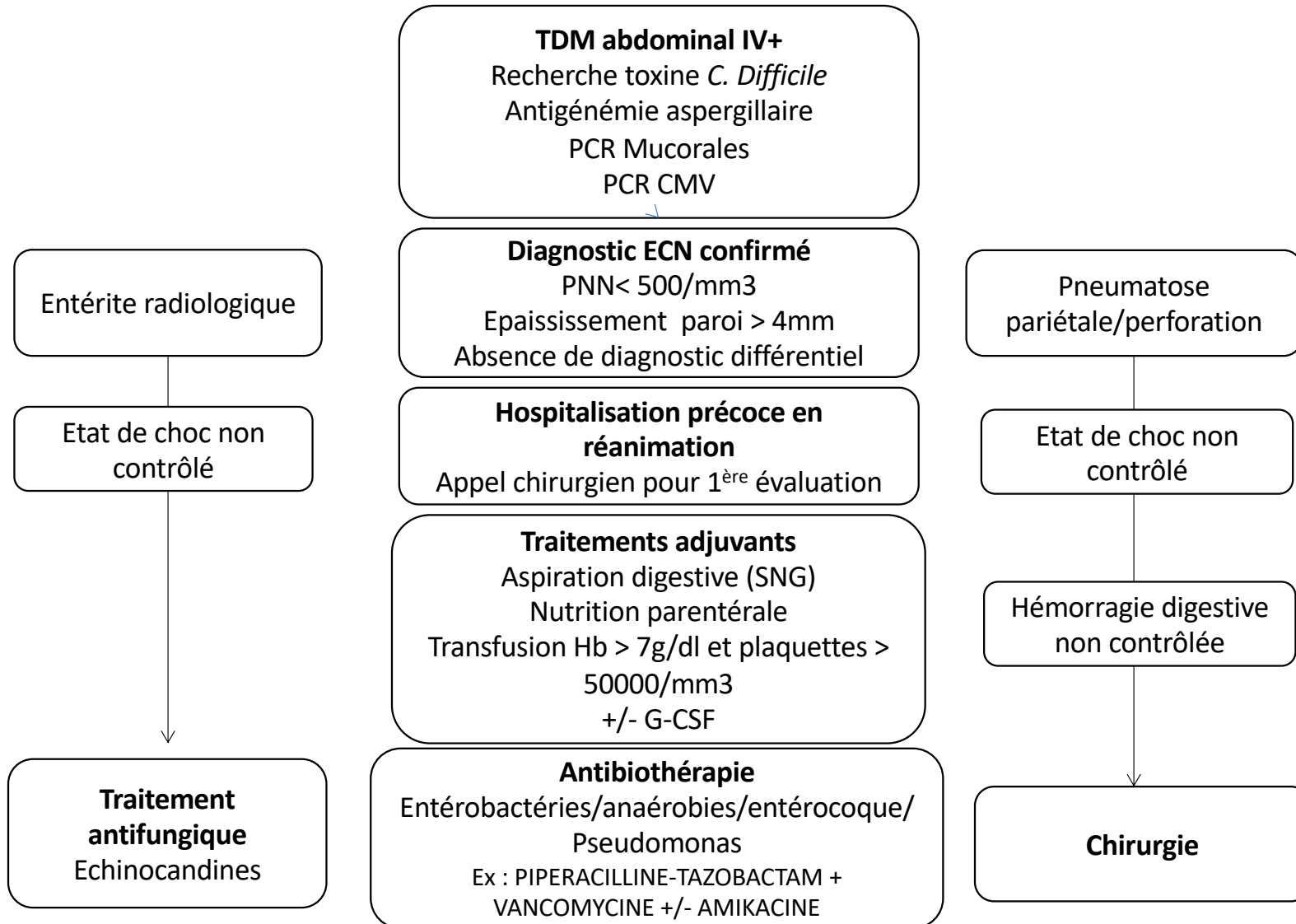


# Infection fungique

Candida albicans +++



**Suspicion d'entérocolite du neutropénique**



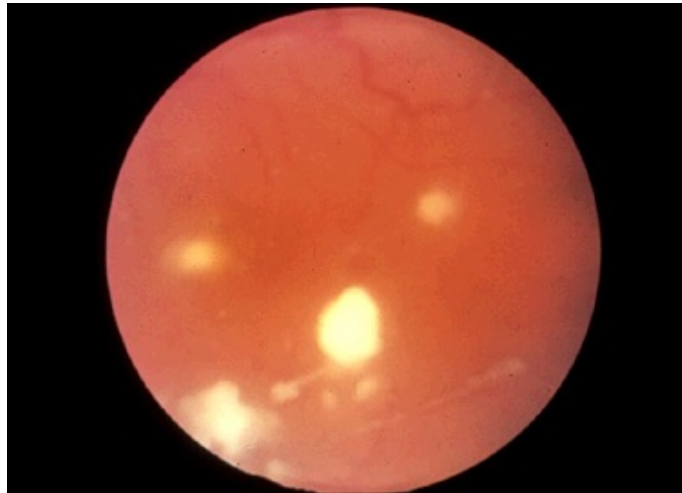
*RV-5- En cas de choc septique chez un patient neutropénique, et en l'absence d'autre foyer infectieux, il faut probablement retirer immédiatement le cathéter (Accord fort).*

## Candidémies : sources

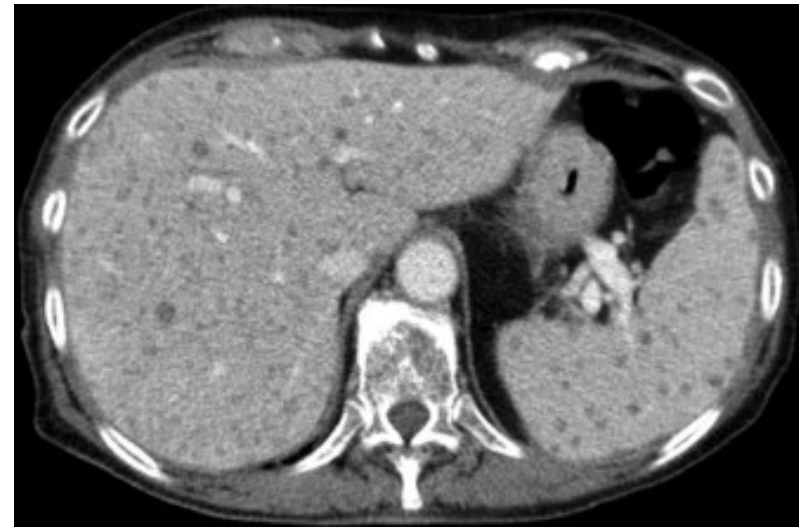


## Candidémies : lésions secondaires

Endophtalmie  
Chororétinite : FO



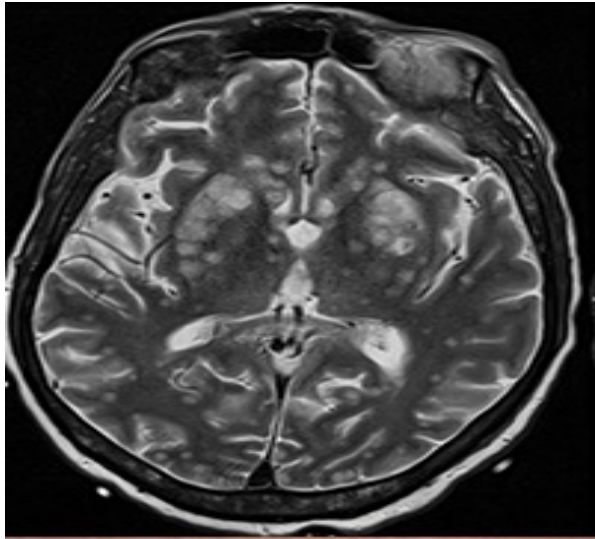
Candidose hépatosplénique



Pappas IDSA 2015  
Oude Lashoff 2011

## Candidémies : lésions secondaires

Méningite  
Abcès cérébraux



Peau



## Antifongiques

Raisonner en fonction des points d'appels cliniques !!!

- Traitement antifongique empirique indiqué en cas de fièvre persistante au cours d'une neutropénie prolongée:

- Classiquement après 4 à 7 jours de neutropénie et si la durée de la neutropénie est prévue > 7 jours

*Freifield, CID 2011*

- On peut s'aider du BD Glucan, Ag aspergillaire, TDM thoracique/sinus/abdominal

En fonction du point d'appel et des prophylaxies :

Suspicion aspergillus : voriconazole ou amphotericine B

Suspicion mucormycose : amphotericine B

Suspicion candidémie : echinocandine

## Cytopénies et défaillances d'organes

### Messages clés

Bien caractériser les cytopénies. Parler avec le cytologiste !!!

Penser à la MAT devant anémie et thrombopénie...avant de transfuser en plaquettes

Penser au SAM devant une pancytopenie fébrile

Raisonner chez le patient neutropénique septique en fonction du point d'appel clinique