

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2020

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 02 DECEMBRE 2020

Par Déborah LEVERT

Née le 17 AOUT 1992 à Marcq-en-Barœul– France

**PRISE EN CHARGE DU PATIENT PORTEUR DU SYNDROME D'EVANS EN
CHIRURGIE ORALE**

JURY

Président :

Pr Thomas COLARD

Assesseurs :

Dr Alessandra BLAIZOT

Dr Xavier COUTEL

Dr Hervé MOIZAN

Président de l'Université	: Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	: M-D. SAVINA
Doyen	: E. BOCQUET
Vice-Doyen	: A. de BROUCKER
Responsable des Services	: S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	: M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
C. DELFOSSE	Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d'Orthopédie Dento-Faciale Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ Dentisterie	Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Aux membres du jury,

A notre Président du jury :

Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Réhabilitation Orale

Département Sciences Anatomiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur au Muséum National d'Histoire Naturelle en Anthropologie Biologique

Habilitation à Diriger des Recherches

Assesseur à la Recherche

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse et nous vous en sommes très reconnaissants.

Veillez considérer ce travail comme la marque de notre reconnaissance et de tous nos remerciements.

A notre jury de thèse:

Madame le Docteur Alessandra BLAIZOT

Maître de Conférences des Universités – Praticien hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en éthique médicale de l'Université Paris Descartes (Paris V)

Master II : Sciences, technologies, santé à finalité recherche. Mention Ethique,
Spécialité éthique médicale et bioéthique – Université Paris Descartes (Paris V)

Master II : Sciences, technologies, santé à finalité recherche. Mention Santé Publique,
Spécialité épidémiologie clinique – Université Paul Sabatier (Toulouse III)

Maîtrise : Sciences de la vie et de la santé à finalité recherche. Mention méthodes
d'analyses et gestion en santé publique, Spécialité épidémiologie clinique – Université
Paul Sabatier (Toulouse III)

Diplôme Inter-Universitaire en pédagogie des sciences de la santé - Université de
Rouen-Normandie

Diplôme Universitaire de Recherche Clinique en Odontologie – Université Paul
Sabatier (Toulouse III)

Assesseur à la Pédagogie

*C'est avec une profonde reconnaissance que nous vous remercions d'avoir accepté de
siéger à notre jury. Vos bons conseils logistiques ont permis de finaliser ce travail dans
les meilleures conditions.*

Veillez y trouver le témoignage de notre plus grande reconnaissance.

A notre jury de thèse :

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire – UFR d’Odontologie de Lille

Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé - Université de Lille

Master Recherche « Sciences, Technologies, Santé (STS), mention « Biologie Cellulaire, Physiologie et Pathologies (BCPP) », Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio-ingénierie du squelette (B3)», Université Paris Descartes

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD de Lille

Lauréat de l’Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

Nous vous remercions pour votre gentillesse et votre disponibilité. Pour avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici l’expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A notre Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Herve MOIZAN :

Odontologiste des Hôpitaux, Praticien Hospitalier du CHU de Rouen

Docteur en Chirurgie Dentaire de la Faculté d'Odontologie de Nantes

Docteur en sciences de l'Université Paris 5 René Descartes

Ancien Assistant de l'UFR d'Odontologie de Nantes en Chirurgie Orale

Responsable de l'Unité Fonctionnelle d'Odontologie au CHU de Rouen

Nous vous exprimons notre plus grande gratitude pour la direction de notre thèse. Nous avons pu profiter de votre expérience clinique riche et bienveillante durant nos deux années rouennaises.

Veillez trouver, ici, l'expression de notre plus grande reconnaissance.

Je dédie cette thèse...

Table des matières

1. Introduction.....	12
2. Présentation du syndrome d'Evans.....	14
2.1. Définition	14
2.2. Epidémiologie	15
3. Description des composantes du syndrome d'Evans	17
3.1. L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) :	17
3.1.1. Définition / Rappel du cycle des hématies.....	17
3.1.2. Signes cliniques généraux et biologiques	19
3.1.3. Physiopathologie (18,28).....	20
3.1.4. Eléments diagnostiques (Test de Coombs) (9,18,31,32).....	20
3.2. Le purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI).....	23
3.2.1. Définition / Rappel sur le rôle des plaquettes dans la coagulation	23
3.2.2. Signes cliniques généraux et biologiques	24
3.3. La neutropénie auto-immune (NAI)	26
3.3.1. Définition / Rappel sur le rôle des Polynucléaires neutrophiles (40)	26
3.3.2. Signes cliniques généraux et biologiques (41).....	28
3.4. Traitements administrés (9,21,32,36,44)	29
3.4.2. Eléments complémentaires au tableau	30
3.4.2.1. Pour AHAI	30
3.4.2.2. Pour PTI :	33
3.4.2.3. Pour NAI	35
4. Signes cliniques buccaux.....	39
4.1. Pour AHAI	39
4.2. Pour PTI.....	41
4.3. Pour NAI.....	43
5. Impact des thérapeutiques instaurées dans la prise en charge en chirurgie dentaire	44
5.1. Les immunosuppresseurs	44
5.2. Les bisphosphonates (55,64–66)	46
5.3. Les AVK (66–68).....	48
5.4. La splénectomie	50
6. Synthèse de la prise en charge du patient porteur du syndrome d'Evans	52
7. Conclusion	61
Références bibliographiques	62
Table des illustrations et des tableaux	67
Annexes	68

1. Introduction

Contrairement à d'autres maladies hématologiques dont l'incidence est plus élevée, le syndrome d'Evans est une pathologie hématologique rare et méconnue. Ceci a suscité ma curiosité car les modalités de prise en charge en chirurgie dentaire ainsi que les recommandations de bonnes pratiques étaient inexistantes.

L'objectif poursuivi par ce travail est l'amélioration des connaissances des spécificités de la pathologie et la réalisation d'un document de synthèse utile sur le terrain concernant la prise en charge dans le domaine de la chirurgie orale.

J'ai eu connaissance de ce syndrome par le biais du site internet d'une association de patients, l'association O'cyto (1). Créée en 2001 sous le nom de d'Association Française pour le Syndrome d'Evans (AFSE), elle a évolué en 2013 pour y intégrer d'autres maladies hématologiques auto-immunes rares. Cette association a pour volonté de faire connaître les différentes formes de la pathologie, de soutenir les patients ainsi que leur famille et de prospecter des fonds pour la recherche. En effet, ce type de pathologie ne bénéficie que d'une couverture médiatique faible. Il est donc intéressant d'informer les patients, le corps médical et les institutions.

O'cyto coordonne notamment des centres de références nationaux des cytopénies : « CEREVANCE » (2) : le centre de référence des cytopénies de l'enfant coordonné par le Professeur Perel à Bordeaux ainsi que le « CeReCAI »(3) : le Centre de Référence des Cytopénies de l'Adulte coordonné par le Professeur Godeau à Créteil. Depuis 2014, ces deux groupes en charge des principales maladies hémato-immunologiques rares ainsi que d'autres centres se sont rassemblés au sein de la filière MaRIH (4). Cette fusion a permis l'avancée de projets plus globaux concernant des pathologies dont la prise en charge est similaire.

La collaboration de ces centres de référence ainsi que le soutien des associations ont abouti à la production de la cohorte d'OBS'CEREVANCE, une étude observationnelle et prospective, formant une base de donnée nationale pour les enfants atteints de cytopénie auto-immune sévère. Cette étude, démarrée en 2003, enregistrait en 2016 plus de 1200 participants.

Dans cette cohorte, alimentée par 30 centres d'hématologie pédiatrique répartis en France, sont inclus tous les enfants de moins de 18 ans diagnostiqués pour un PTI

chronique, une AHAI ou un syndrome d'Evans. Dans les faits, après un consentement éclairé des représentants légaux, les données recueillies (cliniques, para-cliniques et thérapeutiques) sont transmises au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux qui dirige l'étude. OBS'CEREVANCE est unique en Europe et sert de base d'étude pour diverses recherches cliniques, biologiques, épidémiologiques et thérapeutiques.

On peut notamment citer trois autres études issues et associées à cette cohorte :

- L'Etude GENEVANS (qui est une étude génétique) de 2008.
- L'Etude VIGICAIRE (qui s'intéresse à la balance bénéfique/risque des traitements de seconde ligne chez l'enfant) en 2014.
- L'Etude ACTION (Portant sur la génétique, les mécanismes physiopathologiques et les causes génétiques du syndrome d'Evans pédiatrique) en cours depuis 2019. Cette étude a identifié une anomalie génétique chez 65% des enfants inclus dans l'étude Observance. (5)

De plus, les centres de référence ont créé et actualisent des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) à l'aide d'une méthodologie proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS). L'objectif d'un PNDS, initialement à destination des médecins traitants, est de mettre en lumière l'aspect diagnostique et thérapeutique pour améliorer la prise en charge et le suivi des maladies rares de manière plus homogène en France. Cet ensemble s'inscrit dans la volonté des institutions qui, par le biais du « PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2018-2022 » (6), esquissent des nombreux enjeux en matière de prévention, de suivi, d'accompagnement et de promotion de la politique de santé.

2. Présentation du syndrome d'Evans

2.1. Définition

Le syndrome d'Evans a été décrit initialement par le Dr Robert Evans (1900-1962) en 1951. Le Dr Evans, diplômé de l'université d'Harvard en 1934. Il intègre l'université de médecine de Washington pour ensuite enseigner à l'université de Stanford. Chef de service à Seattle, ses travaux ont été axés sur la recherche clinique, la médecine interne et l'hématologie, qui était sa spécialité.(7)

Le syndrome d'Evans regroupe un ensemble de symptômes dont aucun n'est pathognomonique de la maladie ce qui en fait sa principale caractéristique : une difficulté diagnostique majeure.

Le Syndrome d'Evans (1,8) est une maladie hématologique non maligne qui peut être la conjugaison, de manière simultanée ou séquentielle, de trois grands troubles physiologiques : L'AHAI (Anémie Hémolytique Auto-Immune), le PTI (Purpura Thrombopénique Immunologique) et la NAI (Neutropénie auto-immune). Cette pathologie fait partie des cytopénies auto-immunes, c'est-à-dire de maladies hématologiques pouvant se répercuter sur un ou plusieurs éléments figurés du sang. La responsabilité peut-être imputée à la présence d'auto-anticorps diminuant la durée de vie du groupe cellulaire ciblé dans la circulation sanguine. (9)

C'est une pathologie qui évolue dans le temps avec des phases d'améliorations et de rechutes. Nous pouvons qualifier cette pathologie de chronique car elle peut s'étendre sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Selon une circulaire du ministère de la santé concernant le plan 2007-2011(10) relatif aux maladies chroniques, « Une maladie chronique est une maladie de longue durée, évolutive, souvent associée à une invalidité et à la menace de complications graves. ».

De plus, le syndrome d'Evans n'est pas considéré comme une maladie héréditaire car s'il peut exister une prédisposition génétique, il n'y a pas de transmission directe à la descendance. Cependant une thèse en Médecine conduite par Eva Levy en 2016 a proposé une implication de quatre gènes dans le SE pédiatrique, à savoir LRBA, CTLA-4, STAT3 et NFKBIA (11).

2.2. Epidémiologie

Un des points que nous pouvons souligner dans cette pathologie est la difficulté de diagnostic. L'article d'Eddou et al. relatant l'observation de trois malades dont le diagnostic initial de SE a évolué (12), précise que le syndrome d'Evans est très rare, représentant moins de 1% des cas de PTI et moins de 5% des cas d'AHAI (8). Malgré une association d'anémie-thrombopénie, le manque de précision des tests biologiques peut conduire à des faux positifs. Nous pouvons aisément imaginer le retard diagnostic, les cytopénies pouvant apparaître de manière alternée, avec parfois de grands écarts dans le temps. En résumé, le diagnostic du syndrome d'Evans est plutôt basé sur un procédé d'élimination successif des diagnostics différentiels, ce qui le rend complexe à établir.

Concernant la prévalence chez les enfants en France, CEREVANCE a estimé une prévalence en France grâce à OBS'CEREVANCE, de 500 à 900 cas de PTI, de 20 à 30 cas d'AHAI et de 5 à 10 cas de SE par an.



Figure 1 : carte de la distribution régionale des patients suivis inclus dans le système OBS'CEREVANCE. (13)

D'autres études se sont intéressées à l'exploration statistique du syndrome d'Evans, notamment en Europe et aux Etats-Unis (8,14–17). On peut retrouver des chiffres similaires.

Le SE de l'adulte est une pathologie à prédominance plutôt féminine (60 %) (8) (18), la population de type caucasienne serait plus atteinte.

Chez l'adulte, l'AHAI a une incidence annuelle estimée à moins de 1 cas /100 000 habitants (hab). On note que le pronostic vital peut être engagé, avec un taux de mortalité estimé entre 8 et 15% chez l'adulte. Les causes de décès sont souvent liées aux conséquences directes de l'anémie ou aux complications infectieuses liées aux traitements (9,18)

Le PTI a une prévalence estimée chez les adultes à 1.6 cas /100 000 hab par an et 2.89 cas / 100 000 hab par an chez les enfants. La forme isolée, ou primaire, d'étiologie inconnue, est prédominante. Mais dans 15 à 20% des cas, on pourra retrouver une association à une pathologie sous-jacente, c'est la forme secondaire (ou associée). La forme infantile présente 80% de guérison spontanée, parfois en quelques semaines alors que la forme adulte tendra vers la chronicité dans 70% des cas.

Le pronostic d'évolution du syndrome d'Evans est en lien avec les composantes qui sont exprimées. Par exemple concernant l'AHAI, il y a peu de chances de guérison (spontanée ou sous traitements) (19), surtout si l'anémie est profonde et/ou d'installation brutale. De plus, l'association de facteurs de risque donne des indications supplémentaires :

- Ages extrêmes de la vie : sont les plus fragiles.
- Pathologie cardiovasculaire / pulmonaire / neurovasculaire associée formant des comorbidités.
- Pour les formes secondaires, il y a une dépendance de la gravité de la maladie sous-jacente.
- Augmentation des risques (thrombotique et embolique, infectieux...)
- Traitements utilisés.

D'une manière générale, un patient présentant le syndrome d'Evans a un pronostic plus sombre que dans le cas de la manifestation d'une seule composante.(20) Dans des suivis à long terme, des auteurs ont décrit des épisodes plus fréquents de PTI par rapport aux épisodes d'AHAI. Ces épisodes sont aussi plus difficiles à réguler. Dans ces études, les causes de décès étaient principalement liées à une hémorragie ou à une septicémie.(21)

3. Description des composantes du syndrome d'Evans

3.1. L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) :

3.1.1. Définition / Rappel du cycle des hématies

Les hématies, aussi nommés érythrocytes (ou plus communément globules rouges), font partie des éléments figurés du sang. Elles proviennent de cellules souches de la moelle hématopoïétique (os plats essentiellement) qui par un mécanisme d'érythropoïèse provoqué par une hormone, l'érythropoïétine (EPO), aboutit à la formation de réticulocytes qui vont évoluer en 48 heures en ces cellules biconcaves. (22,23)

Concernant leur composition, ce sont des cellules anucléées et sans organites, contenant de l'hémoglobine qui leur donne leur couleur singulière.

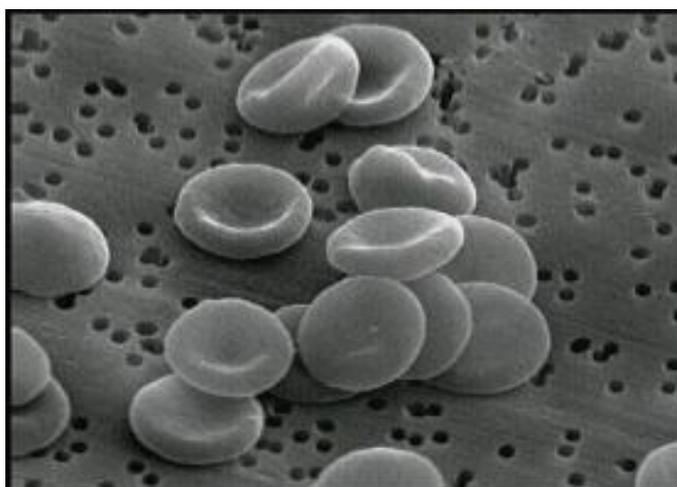


Figure 2 : photographie d'hématies observées au microscope électronique à balayage. (24)

Le rôle des hématies est d'assurer le transport en oxygène et en dioxyde de carbone dans l'organisme. Par ailleurs, leur forme spécifique leur permet de passer au travers des capillaires sanguins. C'est d'ailleurs l'hypoxie qui va entre autre stimuler la production d'EPO et donc la formation d'hématies. De plus, elles officient dans la régulation du pH sanguin.

Ces cellules suivent un cycle de renouvellement d'environ 120 jours. Elles sont ensuite dégradées par phagocytose par le foie et la rate.

Des anomalies qualitatives et quantitatives des hématies peuvent induire différentes pathologies comme les anémies, la drépanocytose ou la polyglobulie.

Une anémie se définit au plan physiopathologique par une diminution de la masse totale des hématies dans le sang circulant, avec en conséquence une diminution de l'oxygénation des tissus. (25) Dans les cas de l'AHAI, on trouvera des auto-anticorps qui vont agir sur un ou plusieurs antigènes présents à la surface de la membrane érythrocytaire, accélérant ainsi leur destruction. (9,26) En conséquence, on constatera une accumulation de produits du métabolisme de l'hémoglobine et une augmentation de l'érythropoïèse. (27)

3.1.2. Signes cliniques généraux et biologiques

Au niveau clinique, on pourra observer un syndrome anémique, différent en fonction du type d'hémolyse. Ainsi, en cas d'hémolyse intra-vasculaire, on observera plutôt des signes cliniques intenses et soudains à savoir de la fièvre, des diarrhées, des vomissements, des urines rouges très foncées (causées par une hémoglobinurie), des douleurs dorsales et parfois une insuffisance rénale. En revanche, en cas d'hémolyse intra-tissulaire, on verra un tableau clinique d'anémie moins marqué avec une pâleur des muqueuses et des signes d'ictère, notamment des muqueuses et de la conjonctive. On peut aussi retrouver des signes affectant l'état général (comme l'asthénie, des essoufflements, des palpitations et une insuffisance cardiaque) des signes neuromusculaires (des céphalées, des acouphènes, des étourdissements, des vertiges et des évanouissements), des signes gastro-intestinaux et urogénitaux (une perte d'appétit ainsi que des mictions fréquentes). Mentionnons qu'il peut y avoir la présence d'une splénomégalie dans la moitié des cas. (9,18,27–29)

La recherche biologique concernant les hématies se base sur cinq critères : la numération érythrocytaire et réticulocytaire, le taux d'hémoglobine, la mesure de l'hématocrite et le calcul des constantes érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH). Il faut analyser la corrélation ces variables pour en proposer une interprétation fiable.(30)

Dans le cas de notre pathologie, on va chercher à mettre en évidence une anémie normo ou macrocytaire (VGM supérieur à 96fl) et régénérative (le taux de réticulocytes est supérieur à 150 G/L, ce qui augmente le VGM (26)). L'aspect hémolytique est mis en exergue par une augmentation du taux de la bilirubine libre et du taux de LDH. En revanche, une diminution du taux d'haptoglobuline est souvent notable (c'est le marqueur le plus sensible d'une hémolyse).(9,12,18) Dans 10 à 20% des cas, on peut observer une diminution du nombre de réticulocytes rendant l'anémie non régénérative (12,26,28):

- Dans la phase initiale, quand il n'y a pas encore d'hyper-réticulocytose compensatrice.
- Quand l'auto-anticorps impliqué est commun aux érythrocytes et aux réticulocytes.
- En cas de carences en folates (déficit de production).

3.1.3. Physiopathologie (18,28)

L'hémolyse se produit par fixation d'auto-anticorps, de type Immunoglobuline (Ig) G, sur des récepteurs membranaires des hématies (Fc γ) ou sur des ligands formant un complexe anticorps/antigène activant la voie classique du complément. Cependant on ne connaît pas le mécanisme déclenchant la surproduction de ces auto-anticorps ni leur intolérance.

Plusieurs pistes sont envisagées : Un défaut d'apoptose des Lymphocytes T autoréactifs, une influence des lymphocytes B ou une infection virale provoquant un mimétisme moléculaire (par exemple un agent infectieux présentant un motif antigénique commun aux hématies)

3.1.4. Eléments diagnostiques (Test de Coombs) (9,18,31,32)

Il est également essentiel de se focaliser sur deux examens biologiques rapides et déterminants pour établir un diagnostic. Tout d'abord la réalisation d'un frottis sanguin. Il s'agit de l'analyse sur lame au microscope des éléments figurés du sang et des réticulocytes dans le but de déterminer l'aspect isolé de l'hémolyse. Par exemple, la présence de schizocytes (fragments d'hématies) pourra orienter vers des pathologies liées à une hémolyse mécanique telle qu'une microangiopathie thrombotique. Autre exemple, la malformation des hématies pourrait conduire à des hypothèses de maladies constitutionnelles comme la drépanocytose qui présente des hématies falciformes. Dans notre cas, ce frottis sanguin doit être normal. Il est évoqué que l'on peut retrouver des sphérocytes dans 30 à 40% des cas d'AHAI (ce sont des fragments de membrane d'hématies résultant d'une phagocytose incomplète par les macrophages spléniques).

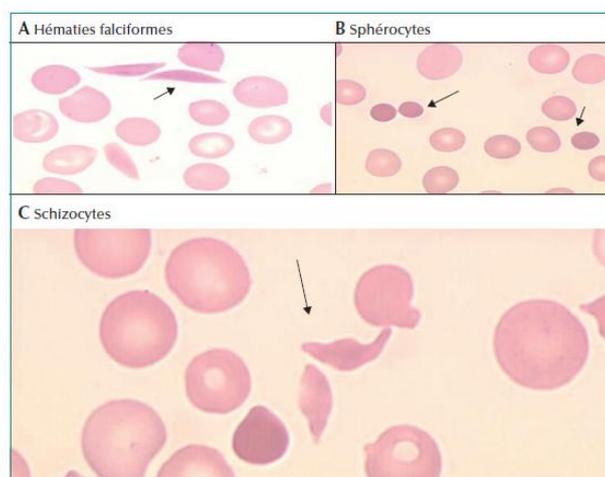


Figure 3 : photographies de frottis sanguins d'hématies falciformes (A), de sphérocytes (B) et de schizocytes (C). (31)

Ensuite, il faut pratiquer un test de Coombs direct (aussi appelé test direct à l'antiglobuline ou TDA). Celui-ci permet, doté d'une très bonne sensibilité (positif dans 90% des cas), de détecter les anticorps présents ou des stigmates du complément à la surface des hématies.

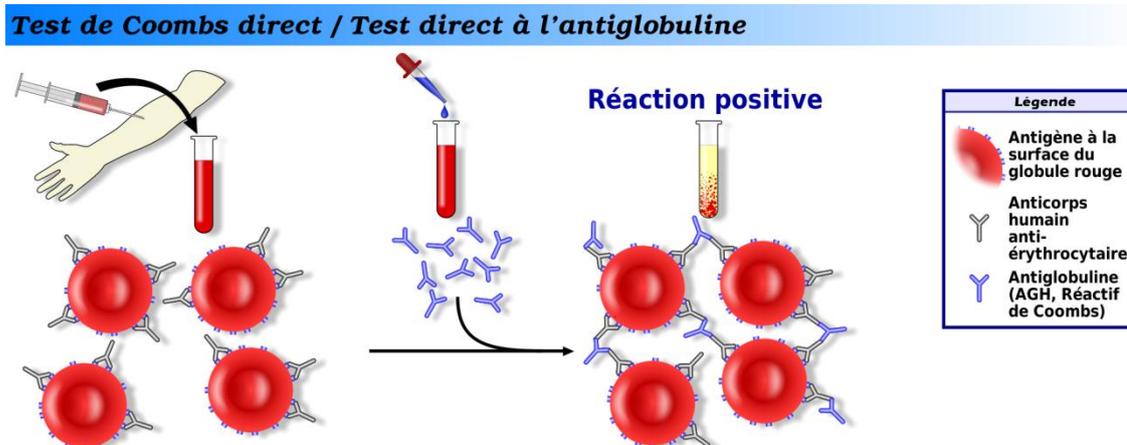


Figure 4 : schématisation du test de Coombs direct. (33)

En pratique, il y a un mélange entre le sang du patient et des antiglobulines test (polyspécifique ou monospécifique), ayant une affinité pour les anticorps humains. En cas d'hémolyse auto-immune, les hématies vont s'agglutiner les unes aux autres, rendant le test positif. C'est un test semi-quantitatif (notation de + à +++). (28)

Le test de Coombs direct va répartir les AHAI en deux sous sections :

- Le type à auto-anticorps « chauds » dans 75% des cas : le test de Coombs direct est positif à des auto-anticorps (souvent Ig G ou C3) qui ont un optimum thermique (une température d'activation) proche de la température physiologique du corps humain. Dans plus de la moitié des cas, on retrouve une pathologie associée sous-jacente.
- Le type à auto-anticorps « froids », dans ce cas les anticorps (souvent Ig M) sont aussi nommés « agglutinines froides ». L'optimum thermique se situe dans les basses températures, à environ 4°C. On pourra décrire 2 formes cliniques :
 - o Une forme souvent transitoire chez l'enfant et le jeune adulte, de résolution spontanée, ayant souvent une origine infectieuse.
 - o Une forme chronique touchant majoritairement les adultes de plus de 50 ans que l'on appelle aussi « maladie chronique des agglutinines froides » ou MAF.

Notons que certaines AHAI peuvent être associées à un test de Coombs direct négatif (3 à 5% des cas) (34) : les auto-anticorps peuvent être en dessous du seuil de sensibilité du test, ou de faible affinité. Ce sera également le cas si les immunoglobulines impliquées sont de type IgA ou IgM. (28,35)

Forme	% de formes d'anticorps retrouvées
« Anticorps chauds »	Ig G : 40 à 50 %
	Ig G + C3d : 30 à 40%
	C3d isolé, IgM, IgA : 10 %
« Anticorps froids »	C3d isolé principalement

Figure 5 : tableau personnel regroupant la distribution statistique des immunoglobulines dans les formes d'AHAI. (19,28)

Concernant le test de Coombs indirect, il s'agit d'un test en deux étapes où on prélève le sérum du patient que l'on met en contact avec des hématies tests, puis avec les antiglobulines. Si le sérum contient des auto-anticorps, il y aura agglutination. Dans le cas d'allo-anticorps (présent par exemple après une grossesse ou une transfusion sanguine), on aura un test de Coombs direct négatif mais indirect positif (35). La littérature décrit également des formes « mixtes » telles que l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*.

Type d'AHAI	Terrain / Clinique	Formes « secondaires »	Classe d'Ig. Agglu. Froides (AF)	Optimum thermique	Spécificité du TDA	Eluat	Spécificité de l'anticorps/cible(s) antigénique(s)
1. AHAI à auto-anticorps « chauds »	Adulte > enfant Hémolyse intratissulaire (rate), mode d'installation subaiguë	~ 50 à 60% des cas ~ 30% chez l'enfant (cf. tableau 2)	IgG >> IgA, IgM AF absentes ou + à taux faible	37°C	IgG ± C3d	IgG	Mono ou pan-spécifique (protéine bande 3, glycophorine A, Rhésus)
2. MAF	Age > 50 ans Hémolyse intratissulaire (foie) ± intravasculaire, acrosyndrome au froid	- IgM kappa monoclonale dans 90% des cas	IgM >>> IgA ou IgG AF > 1/64	4°C	C3	négatif	I > i >> Pr
3. Autres AHAI à ac. « froids »	Enfant, adulte jeune. Hémolyse intravasculaire Prodromes infectieux	Infections (mycoplasme, EBV...)	IgM polyclonale AF ≥ 1/64	4°C	C3	négatif	I > i
4. Hémoglobinurie paroxystique « à frigore »	Exceptionnelle chez l'adulte Hémolyse aigue intravasculaire	Infections (mycoplasme, syphilis, virus)	IgG (hémolysine biphase de Donath-Landsteiner)	> 30°C	C3	négatif	P + c (hémolysine biphase)
5. AHAI « mixtes »	Adulte	LMNH	IgG, IgM ± AF 1/64 à 1/500	Large amplitude thermique (4°- 37°C)	IgG ± C3	IgG	Pan-spécifique

Figure 6 : tableau récapitulatif des formes d'AHAI. (9)

3.2. Le purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI)

3.2.1. Définition / Rappel sur le rôle des plaquettes dans la coagulation

Le PTI est défini par la présence d'une thrombopénie causée par l'action d'auto-anticorps favorisant leur phagocytose associé à un trouble de leur production. Les recommandations internationales fixent un seuil à 100G/L pour s'ajuster aux variations individuelles. Toutefois, entre 100 et 150G/L, il faut en surveiller l'évolution. (36)

Les cellules souches hématopoïétiques vont suivre la voie mégacaryocytaire pour produire des plaquettes. Cette transformation est conduite par la thrombopoïétine, une cytokine provenant en majorité du foie. (37). Les plaquettes sont les plus petites cellules sanguines (2 à 30 μm de diamètre), elles jouent un rôle essentiel dans l'hémostase.

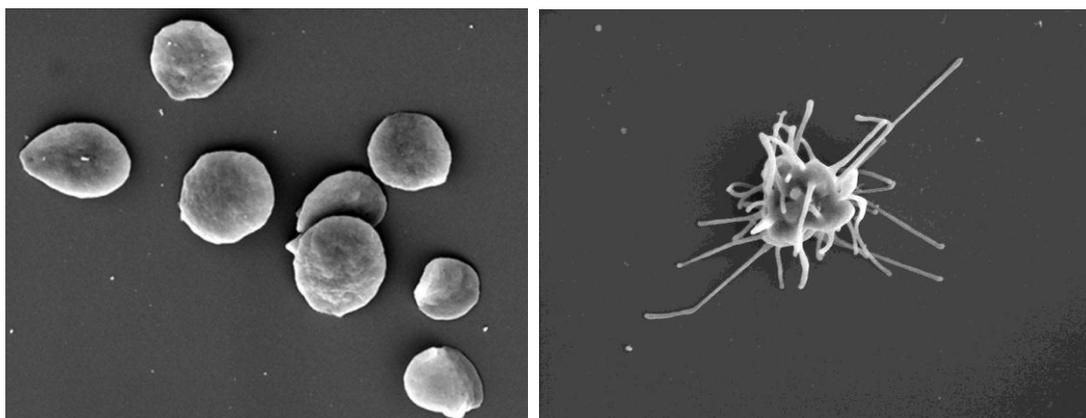


Figure 7 : photographies de plaquettes arrondies (gauche) et présentant des pseudopodes après activation (droite) observées au microscope électronique à balayage. (38)

L'hémostase peut être définie par le processus physiologique consistant à colmater une brèche vasculaire par laquelle peut s'écouler le flux sanguin, grâce à de nombreux processus cellulaires et biochimiques. On peut distinguer deux temps distincts mais interdépendants, à savoir l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire (aussi dit coagulation plasmatique).

L'hémostase primaire consiste en l'agglutination de plaquettes contre la paroi endothéliale pour former un clou plaquettaire fragile, le thrombus blanc, en 3 à 5 minutes. Par la suite, le processus de coagulation va consolider cet ensemble et former le thrombus fibrino-plaquettaire, dans une durée de 5 à 10 minutes. Suite à la réparation de l'endothélium vasculaire, ce dernier thrombus sera résorbé dans les 48 à 72 heures. Le mécanisme d'hémostase est régulé par un grand nombre de facteurs enzymatiques,

(activateurs ou inhibiteurs), de façon à contrôler la bonne formation du thrombus tout en empêchant la création de caillots superflus.

Le PTI est majoritairement de forme isolée, dite primaire (80% des cas). On peut distinguer trois phases d'évolution dans cette maladie (39) :

- le PTI nouvellement diagnostiqué : depuis moins de 3 mois.
- Le PTI persistant : période de 3 à 12 mois pendant laquelle le PTI peut s'améliorer spontanément. Aucune projection à long terme de la maladie n'est possible.
- Le PTI chronique : supérieur à 12 mois, la possibilité de rémission spontanée est inférieure à 5%.
- Le PTI est dit sévère en cas de symptôme hémorragique nécessitant une action.

3.2.2. Signes cliniques généraux et biologiques

Pour tenter de déterminer l'ancienneté du PTI et pour éliminer une thrombopathie constitutionnelle, le patient est interrogé sur ses antécédents opératoires et hémorragiques.

Concernant l'hémogramme, on trouvera une thrombopénie isolée sans impact sur les autres lignées. Un frottis sanguin montre des plaquettes avec une forme et un volume normal (voir parfois légèrement augmenté). Il permet de vérifier l'absence de cellules anormales (schizocytes par exemple) ou des pseudo-corps de Döhle dans les polynucléaires (signe d'une thrombopénie constitutionnelle).

L'exploration de l'hémostase primaire se fait par une numération plaquettaire, un temps de saignement (peu recommandé) et un temps d'occlusion plaquettaire sur analyseur PFA 100TM. L'exploration de la coagulation pour la voie extrinsèque se fait par le biais du TP (Temps de Prothrombine), du TQ (Temps de Quick) ou l'INR (International Normalized Ratio, intérêt pour les AVK). Pour la voie intrinsèque, on utilise le TCA (Temps de Céphaline Activé, intérêt pour les héparines non fractionnées).(30)

L'étude directe des anticorps anti-plaquettes reste rarement utilisée car peu spécifique. De même, l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'indium 111, témoin d'une baisse de la survie des plaquettes, n'est utilisé qu'en cas de doute diagnostique ou pour un avis avant une splénectomie.

Il existe des scores de risques hémorragiques chez l'adulte et l'enfant (Annexes 3 et 4).

Différents signes cliniques généraux seront recherchés (27) :

- Signes cutané-muqueux: ecchymose, pétéchie, purpura cutané spontané, hématome, bulles hémorragique, épistaxis et autres saignements muqueux.
- Hémorragie digestive, hémorragie cérébro-méningée.
- Hématurie macroscopique.
- Hémarthrose.
- Céphalées, douleurs abdominales, adénopathies.
- Ménorragie et hémorragie post-partum.

Concernant la physiopathologie, on va retrouver des anticorps dirigés contre les deux récepteurs les plus présents à la surface des plaquettes GPIb et GPIIb.(39)

3.3. La neutropénie auto-immune (NAI)

3.3.1. Définition / Rappel sur le rôle des Polynucléaires neutrophiles (40)

Egalement issus des cellules souches hématopoïétiques, les polynucléaires ont la particularité de contenir des granulations (différentes en fonction du type) qui sont des compartiments intracellulaires regorgeant de molécules. En s'activant, ces compartiments vont disparaître et les molécules seront déversées dans la cellule. Elles interagissent pour produire une réaction en chaîne, intra et extracellulaire.

Les polynucléaires neutrophiles ont un rôle clé dans l'immunité. Ils vont défendre l'organisme contre des agressions externes (comme les virus, les bactéries, les parasites ou les champignons) et internes (cellules altérées reconnues comme néfastes). Ces cellules ont un rôle majeur dans la phagocytose pour la destruction directe d'agents pathogènes. On leur impute également un rôle de régulation dans l'immunité innée, adaptative et l'homéostasie tissulaire. En effet elles produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation ainsi que des cytokines pro et anti-inflammatoires interagissant avec la plupart des cellules de l'immunité.

Les polynucléaires neutrophiles ont donc un rôle essentiel. Sans eux le corps humain serait soumis aux agressions et subirait des infections graves et/ou répétées. En temps normal, les PNN au repos dans le sang circulant, seront confrontés à deux cas de figures : soit il n'y pas de phénomène inflammatoire, les PNN vont migrer dans les capillaires mais seront inertes et vont subir une apoptose rapide. Soit un foyer inflammatoire est présent et actif, ce qui mobilise un grand nombre de PNN (par le biais de médiateurs de l'inflammation) pour venir exercer leur action. Les PNN vont reconnaître et se fixer à l'élément étranger grâce à des récepteurs spécifiques, pour déclencher une phagocytose. Cela aboutit à la création d'un compartiment intracellulaire, le phagosome. Cet élément va se lier aux lysosomes des PNN et libérer des substances microbicides et enzymatiques pour détruire l'agent pathogène.

Une fois leur action menée, l'homéostasie va impliquer leur diminution quantitative dans le site inflammatoire, la suppression de leur activation, l'induction de leur apoptose et leur élimination par le macrophage. Il y aura aussi la production de protéines anti-inflammatoires.

L'équilibre dans la présence et l'action des PNN est primordiale car une utilisation excessive de ces cellules provoquera des phénomènes inflammatoires ou lésionnels non désirés. Ces derniers sont à l'origine de pathologies aiguës ou chroniques, alors qu'une mort accélérée des PNN favorise le risque infectieux.

La neutropénie se définit comme la diminution du chiffre absolu des polynucléaires neutrophiles du sang au-dessous de 1,5 G/L (41). Trois mécanismes peuvent en être à l'origine : un défaut quantitatif de fabrication, une séquestration au niveau des lieux de production ou une destruction excessive. La liste des différentes étiologies se trouve en annexe 7.

La neutropénie auto-immune est acquise et se divise en forme primaire (isolée) et secondaire (associée à d'autres pathologies). Dans le cadre du syndrome d'Evans, il s'agit d'une forme secondaire.

Les NAI sont peu ou pas symptomatiques, on a donc une sous estimation diagnostique. Nous sommes à nouveau confrontés à un diagnostic par élimination.

3.3.2. Signes cliniques généraux et biologiques (41)

La neutropénie est qualifiée de minime lorsque le nombre des PNN circulants est compris entre 1,0 et 1,5 G/L. Elle est dite modérée quand ce compte est situé entre 0,5 et 1 G/L. En dessous de 0,5 G/L, la neutropénie est sévère. Mentionnons qu'en dessous de 1G/L, les soins dentaires doivent être reportés dans l'attente d'une normalisation (42).

L'exploration biologique se fait de manière directe (détection des anticorps fixés in vivo sur la cellule) et indirecte (détection des anticorps présents dans le sérum). Cette exploration est délicate pour deux raisons : tout d'abord du fait même de la neutropénie on a une faible quantité de PNN ; ensuite les PNN sont des cellules très fragiles in vivo, elles ne survivent pas plus de 24 heures. Différentes méthodes sont utilisées mais sont peu spécifiques, d'où le recul à avoir quant à l'interprétation des résultats.

Les NAI primitives présentent des auto-anticorps dirigés vers les PNN périphériques. C'est principalement une forme infantile avec une prévalence estimée de 1/100 000. Les infections sont en général bénignes mais de rares formes graves peuvent exister. La guérison est souvent spontanée et ne nécessite pas de traitements spécifiques.

Concernant la forme secondaire, il s'agit le plus souvent de formes chroniques majoritairement féminines (70% des cas). Même si elles restent bénignes, il y a peu de guérisons spontanées. Elles sont complexes car les auto-anticorps ne sont pas les seuls responsables de la perte des PNN, c'est une pathologie multifactorielle.

Pour les signes cliniques généraux, on pourra retrouver de la fièvre, des céphalées, des malaises, une anorexie et des douleurs articulaires. (43)

3.4. Traitements administrés (9,21,32,36,44)

3.4.1. Tableau synthétique

Composante Ligne	AHAI	PTI	NAI
1 ^{ère} ligne	<p>Corticothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prednisone : 1 à 1.5 mg/kg/j pendant 3 semaines à 1 mois. - Méthylprednisolone (IV) : 100-200 mg/j pour 10 à 14 jours ou 250-1000 mg/j pendant 1 à 3 jours. - Dexaméthasone : 40 mg à J1 et J4. <p>Vitamine B9 Transfusion</p>	<p>Corticothérapie ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prednisone : 1 à 1.5 mg/kg/j pendant 3 semaines à 1 mois - Méthylprednisolone (IV) - Dexaméthasone : 40 mg à J1 et J4 <p>IgIV : 1g/kg/j à J1 +/- J3</p>	<p>G-CSF Immunosuppresseurs Rituximab</p>
2 ^{ème} ligne	<p>Rituximab 375mg/m² 4x/semaine ou 1000 mg à J1 et J15. Danazol 400mg/j.</p>	<p>Splénectomie Agoniste du récepteur de la thrombopoïétine</p>	
3 ^{ème} ligne	<p>Splénectomie Immunosuppresseurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azathioprine : 2mg/kg/j en une prise pendant 3 à 4 mois. - Mycophénolate mofetil : Chez l'enfant 600 mg/m² x 2/j. Chez l'adulte, on utilise une dose de 2g/J - Ciclosporine A : de 3 à 5mg/kg/j - Sirolimus - Cyclophosphamide 	<p>Immunosuppresseurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azathioprine - Cyclophosphamide - Ciclosporine A - Danazol - Dapsone - Hydroxychloroquine - Mycophénolate mofetil - Rituximab 	

Figure 8 : tableau personnel synthétisant les options thérapeutiques pour le syndrome d'Evans.

3.4.2. Éléments complémentaires au tableau :

3.4.2.1. Pour AHAI :

Un tableau décrivant les critères de réponses aux traitements est présent en annexe 1.

Concernant la première ligne, quand la stabilisation de l'hémolyse est obtenue, il faut diminuer progressivement les doses de corticoïdes pour arriver à une dose minimale efficace (dose à laquelle on obtient une rémission au moins partielle de l'AHAI) et poursuivre la thérapie pour 3 à 6 mois. Un traitement par vitamine B9 (folates) pallie à des carences liées à l'hémolyse et aide à la régénération cellulaire. Le recours à des transfusions sanguines reste possible en cas d'urgence. Cependant les hématies transfusionnelles sont également la cible des auto-anticorps donc l'efficacité reste limitée et éphémère. Ce procédé est plus souvent réservé à des patients âgés atteints de comorbidités vasculaires ou pour tout patient présentant des signes d'hypoxie cérébrale ou cardiaque.

Concernant la deuxième ligne, on l'utilise pour des cas de « cortico-résistance » (c'est-à-dire une persistance de l'anémie au-delà du délai initial de 3 à 4 semaines de traitement) ou de « cortico-dépendance » (quand l'hémolyse reprend dès que la posologie en corticoïdes est inférieure ou égale à 10mg/j, concerne 70% des patients (28)). On va privilégier des traitements « d'épargne cortisonique », en particulier le rituximab qui permet d'atténuer les effets secondaires de corticothérapies lourdes. C'est actuellement le traitement de seconde ligne ayant la meilleure balance bénéfice/risque. Il trouve son utilité dans les cas de cortico-dépendance ou en cas de rechute précoce (dans les 6 mois après l'arrêt du traitement). D'après différentes sources littéraires, le rituximab rapporte une bonne efficacité (allant jusqu'à 90%), le plus souvent dans les 8 semaines de traitement (18) avec une assez bonne tolérance. Le Danazol est décrit comme ayant un effet d'épargne cortisonique. En revanche, sa toxicité hépatique et ses effets androgéniques limitent son utilisation (notamment chez la femme et l'enfant). De plus, il potentialise le risque de thrombose.

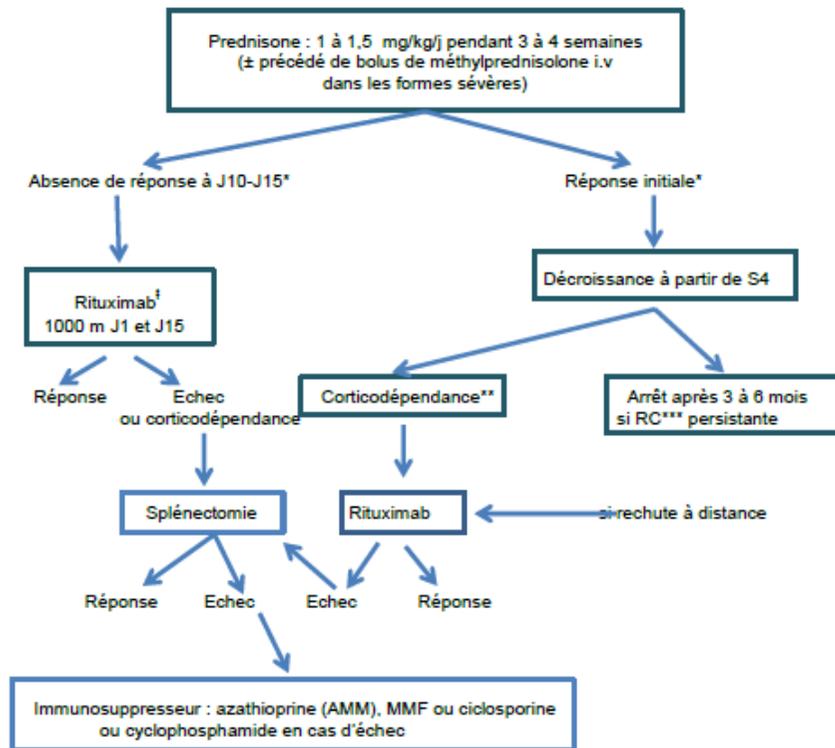
Pour la troisième ligne, la splénectomie est souvent utilisée chez l'adulte en cas d'inefficacité ou de rechute de l'alliance corticothérapie/rituximab. Le taux de guérison rapporté est de 50 à 70%. Chez l'enfant le recours à la splénectomie est beaucoup plus délicat du fait de l'augmentation du risque infectieux (surtout en ce qui concerne les germes encapsulés). En général, il faudra attendre l'âge de 5 ou 7 ans et ce ne sera indiqué que pour les formes les plus réfractaires aux autres alternatives thérapeutiques.

A la place ou après la splénectomie, en fonction des cas cliniques, il est décrit la possibilité d'avoir recours à des immunosuppresseurs ou des agents cytotoxiques. Le taux d'efficacité estimé est de 40 à 60%.

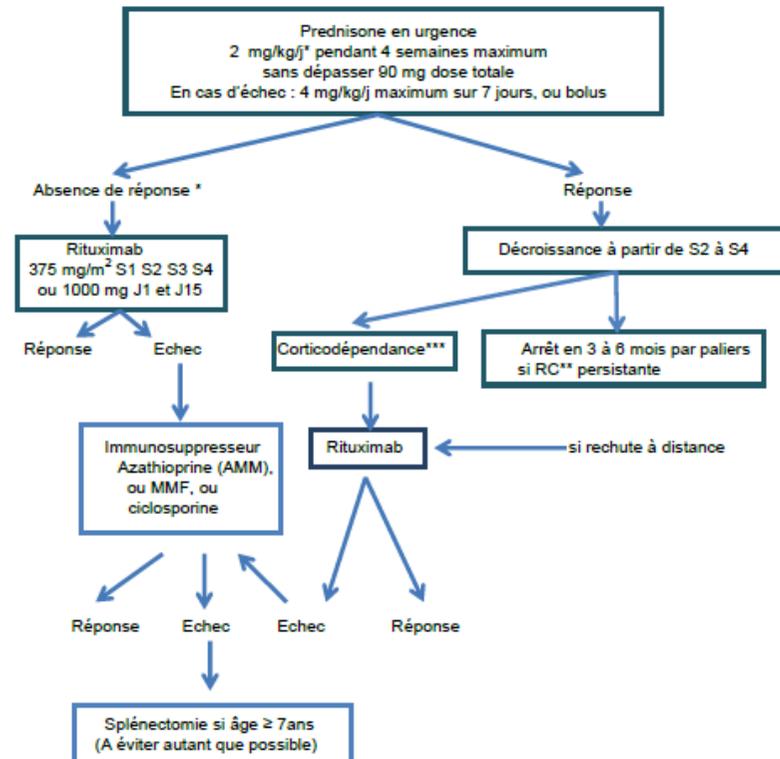
Aparté sur la forme à anticorps froids : concernant la forme post-infectieuse, qui a une résolution spontanée en général au bout de quelques semaines, les traitements mis en place sont uniquement symptomatiques. En cas d'hémolyse trop importante ou brutale, une transfusion réchauffée ainsi que la mise en place d'une corticothérapie de 2 à 3 mois peut-être instaurée. Les traitements de secondes lignes ne sont généralement pas nécessaires. Pour la forme chronique, dont la moitié des patients présentent une forme d'anémie minime ou compensée, il faut surtout adopter une posture préventive par rapport à l'exposition au froid ainsi qu'un apport en folates. Dans ce cas, les corticothérapies et la splénectomie ne sont pas efficaces.

Il n'y a pas réellement de protocole strict. Le traitement du syndrome d'Evans repose le plus souvent sur l'expérience clinique du praticien. Une étude espagnole réalisée sur 93 patients suit la même ligne de conduite que les recommandations du PNDP. Elle met l'accent sur une possible potentialisation de l'association corticoïdes/rituximab dès le début du traitement. (45) Au contraire, un clinicien allemand procède légèrement différemment (19) et prône la splénectomie en tant que traitement de seconde ligne avant d'utiliser le rituximab, car le risque opératoire de l'intervention est faible. Il énonce qu'en cas de récurrence après la splénectomie, un autre essai de corticoïdes à faible dose peut être tenté. C'est parfois suffisant, sinon il prescrit du rituximab. Quant au patient n'ayant pas subi de splénectomie, mais uniquement un protocole corticoïdes/rituximab, il dégage deux cas de figure :

- La rechute est inférieure à un an : la splénectomie est recommandée puis éventuellement une cure de rituximab.
- La rechute apparaît longtemps après : Possible ré-essai de rituximab uniquement.



Notes : # Hors traitement symptomatique (transfusion si besoin en lien étroit avec l'EFS, acide folique...); *réponse au moins partielle telle que définie dans le tableau 5. ** cf. critères de non-réponse dans tableau 5; *** RC = rémission complète (cf. tableau 5) ; † peut être envisagé d'emblée en association aux corticoïdes chez le patient âgé avec des comorbidités (diabète...) MMF = mycophénolate mofétil ; S4 = 4^{ème} semaine ; # en cas de contre-indication ou de refus de la splénectomie, le traitement immunosuppresseur peut être proposé en 3^{ème} ligne en cas d'échec du rituximab



Notes : * grade C de recommandation en ce qui concerne la dose ; # Hors traitement symptomatique (transfusion si besoin en lien étroit avec l'EFS, acide folique...), * Absence de réponse = persistance de besoins transfusionnels à J15, ou non RC à J30. **Rémission complète (RC) = réponse complète ; ***Corticodépendance : échec de décroissance de corticothérapie : au-delà de 3 mois de corticothérapie ≥ 1 mg/kg/j chez les petits enfants, ou 30 mg/j chez les grands enfants. Réapparition de besoins transfusionnels sous corticoïdes ; MMF = mycophénolate mofétil.

Figure 9 : schéma des stratégies thérapeutiques contre l’AHAI chez l’adulte (gauche) et chez l’enfant (droite). (9)

3.4.2.2. Pour PTI :

Avant de s'engager dans le type de prescription, il est intéressant de notifier les critères de mise en place d'une thérapeutique dans le cadre d'un PTI. Dans 30 à 40% des cas, une guérison ou une stabilisation correcte spontanée du nombre de plaquettes se produit avant un an.

Critère de choix pour adultes	Critères de choix pour enfants	Critères de choix communs
Taux de plaquettes inférieur à 30 G/L avec saignement ou hémorragique	-Taux de plaquettes inférieur à 10G/L -Antécédent de traumatisme ou lésion pouvant saigner -Contexte géographique et socio-économique -Moins d'un an d'évolution	-Syndrome hémorragique marqué -Cas de comorbidité ou traitements concomitant influant l'hémostase : inférieur à 50G/L -Avant un geste chirurgical

Figure 10 : tableau personnel regroupant les critères décisionnels dans le traitement du PTI.

Pour l'adulte, en première ligne, on observe l'instauration de corticoïdes pendant 2 à 3 semaines. Des perfusions d'Ig IV sont réservées en cas d'urgence, pour un patient avec un score d'hémorragie supérieur à 8 ou en cas de contre-indication aux corticoïdes. Ce traitement rapporte une bonne efficacité (80%) et est rapide (1 à 3 jours) mais assez transitoire (1 à 4 semaines). Des études ont montré que la prise de prednisolone concomitante avec les perfusions d'Ig IV augmentait significativement la durée de la réponse. C'est le protocole à adopter quand le contexte clinique le permet.

Pour la gestion du risque vital, une transfusion directe de plaquettes est faisable et doit être conjointe aux autres traitements. Elles sont à répéter toutes les 8 heures à cause du rendement transfusionnel nul à 24 heures. D'autres molécules peuvent être utilisées dans ce contexte : les alcaloïdes de la pervenche (notamment la vinblastine), le facteur VII activé, des agonistes du récepteur à la TPO ou le rituximab.

Chez l'adulte et l'enfant, en cas de rechute après l'arrêt des corticoïdes, il peut être envisageable de refaire une nouvelle cure courte, surtout si l'on a remarqué des progrès dans la durée avec le premier essai. Cependant, les corticoïdes n'ayant pas une influence sur l'évolution lointaine de la maladie et au vu des effets secondaires néfastes qu'ils peuvent engendrer, les formes réfractaires devront se tourner vers une autre ligne de traitement. Pour l'adulte, en cas de PTI persistant à 12 mois, ou très réfractaire aux

autres traitements, la splénectomie est une référence, avec un taux de succès de 60 à 70% (il existe un risque de rechute de 15% mais qui peut être transitoire). Pour l'enfant, on retrouve le même taux de succès de la splénectomie. En pratique, on attend toujours au moins 1 an (cas de stabilisation spontanée) et l'âge de 5 ans. Une étude sur 29 adultes laisse présager que l'utilisation de rituximab dans le cas du PTI peut parfois aboutir à des rémissions prolongées dans 60% des cas. Ce serait donc une alternative sérieuse à la splénectomie. (46) Les autres thérapeutiques de seconde ligne n'ont pas été soumises à une étude comparative du point de vue de leur efficacité. Le but premier de l'utilisation de ces molécules est d'éviter ou de retarder la splénectomie. En cas d'impasse thérapeutique avec tous les traitements de seconde ligne, on admettra des associations médicamenteuses. Des tableaux en annexe 5 et 6 synthétisent la présentation de ces molécules et leur utilisation.

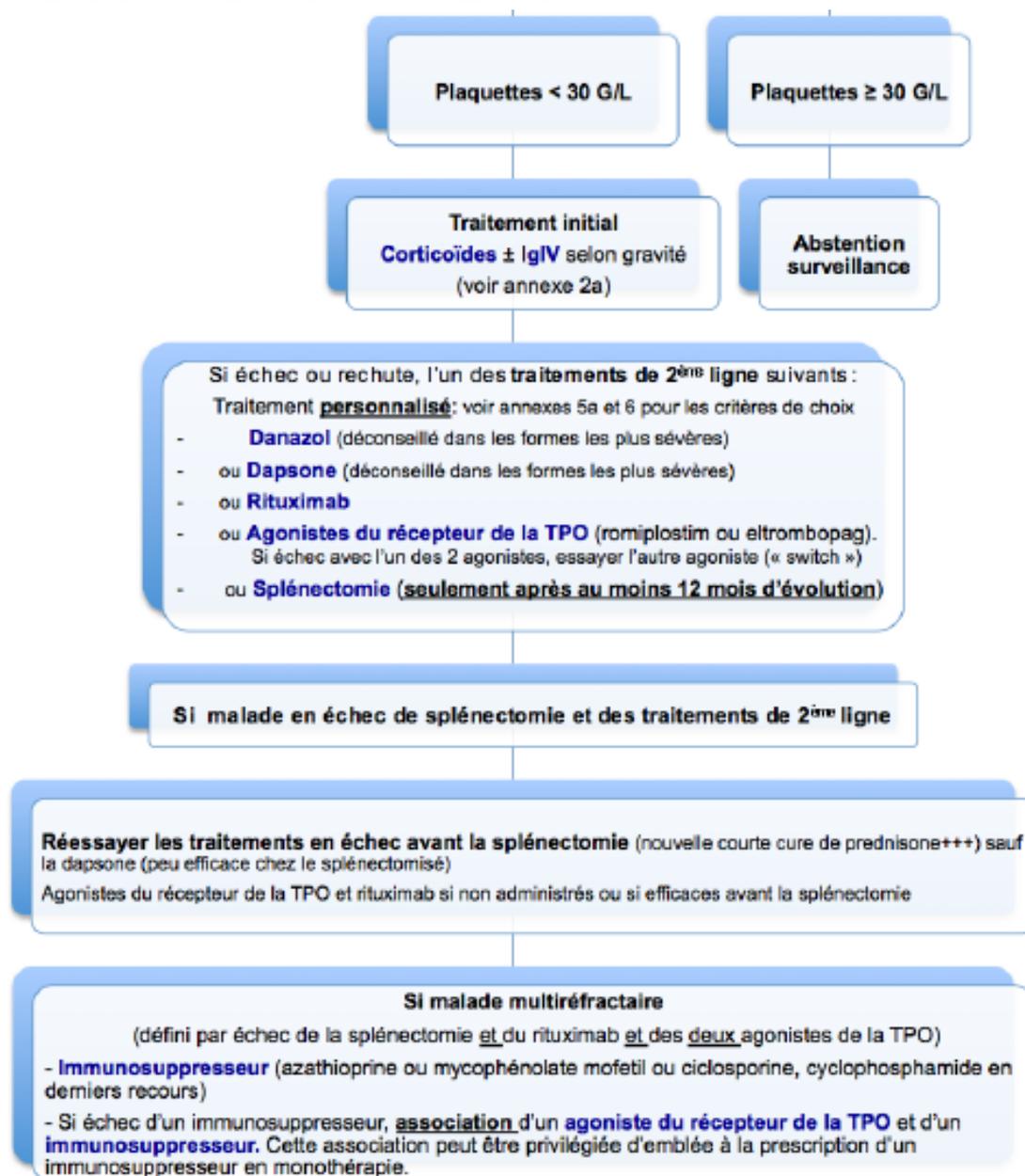


Figure 11 : schéma de la stratégie thérapeutique de l'adulte face au PTI. (36)

3.4.2.3. Pour NAI

En cas d'infection sévère, le granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) associé aux antibiotiques est rapidement efficace pour la forme infantile. Chez l'adulte, on peut l'utiliser lors d'épisodes infectieux très sévères.

Chez les formes secondaires, on cherche surtout à traiter les pathologies sous-jacentes, via des immunosuppresseurs par exemple.

Une étude rétrospective a montré que l'utilisation de rituximab est intéressante dans le traitement des NAI, car il permet une augmentation du taux de PNN à 6 mois ainsi qu'une prévention des risques infectieux. (47)

Une prévention des infections mycosiques par itraconazole ou voriconazole peut se discuter dans les neutropénies prolongées et profondes.

3.5. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est fondamentale. Certaines consignes seront expliquées afin de rendre le patient acteur de sa prise en charge :

- Le suivi moyen des patients est de 3 à 4 fois par an minimum en phase active de la maladie et 1 à 2 fois par an dans les phases de rémission. Ce suivi est réalisé par le médecin spécialiste en collaboration avec le médecin traitant.
- Un suivi biologique composé d'un hémogramme, des paramètres d'hémolyse et de coagulation est régulier.
- En cas de besoin le patient peut se référer à son médecin traitant ou à son spécialiste de centre référent. Il doit indiquer à tout professionnel de santé les traitements qu'il reçoit (notamment les corticoïdes et les immunosuppresseurs) et doit se munir de ses dernières analyses biologiques.
- Le patient sera formé à la connaissance des signes cliniques d'anémie, aux signes annonciateurs d'une hémorragie et d'infection. De cette façon il pourra consulter rapidement. De même, il sera informé des effets secondaires inhérents aux traitements administrés.
- Le patient aura également des contraintes en fonction de sa médication. En effet, en cas de traitement par corticoïdes au long cours un régime alimentaire particulier est recommandé. Chez l'enfant, il y aura la surveillance de sa courbe de croissance staturale. Egalement, on surveillera le risque de diabète cortico-induit et d'hypogammaglobulinémie secondaire en cas de prise de rituximab.
- Les patients sont formés à identifier les facteurs de risques infectieux. Ils éviteront le contact avec des sujets porteurs de charges virales comme la varicelle ou le zona, notamment s'ils ne sont pas immunisés. On n'utilisera pas de vaccins vivants atténués chez les patients immunodéprimés. En revanche, la vaccination annuelle contre la grippe est conseillée pendant le traitement.
- Respecter son calendrier vaccinal, notamment en cas de splénectomie.
- Ne pas prendre d'aspirine ou autre AINS selon les cas.
- Encourager à se munir de plaquettes informatives disponibles sur les sites d'associations. Ces supports ont pour vocation d'accompagner le patient dans la vie courante, la pratique sportive...

3.6. Lien à d'autres pathologies

Le syndrome d'Evans va pouvoir être qualifiée de primitif quand il est de forme isolée. Il peut également être de forme secondaire, autrement dit associé à une pathologie sous-jacente. Parmi ces maladies, on pourra trouver les exemples du lupus érythémateux systémique, d'un déficit immunitaire de type commun variable (DICV), d'un lymphome malin non hodgkinien, d'un syndrome ALPS (Syndrome Lympho-Prolifératif avec Auto immunité), d'une sarcoïdose et d'une infection virale. (18,48)

Les patients atteints du syndrome d'Evans doivent donc subir au minimum un dépistage pour ces pathologies ainsi qu'un dépistage du VIH.(39,49) L'intérêt de ces tests est que la prise en charge thérapeutique change totalement. Par exemple, lorsqu'une AHAI est associée à un lupus systémique (1 à 10% des cas), à cause d'un risque accru de thrombose, la splénectomie sera évitée. Quand l'AHAI est associée à un DICV, à cause du risque infectieux majoré, la splénectomie sera de nouveau évitée et une complémentation par des immunoglobulines de synthèse après utilisation de rituximab sera systématique. La liste des différentes étiologies des AHAI à anticorps chauds est disponible en annexe 2.

Dans un article, nous trouvons un lien entre l'AHAI secondaire (par exemple lié à un lupus systémique érythémateux) et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Il peut aussi arriver que les AHAI soient associées à des Gougerot Sjögren uniquement. En effet, le tableau clinique de ce syndrome demeure discret, masqué par les symptômes anémiques. L'AHAI est alors décrite à tort comme primitive. (50) Il est possible que la corrélation entre le syndrome de GS et AHAI soit sous-évaluée.

Un diagnostic différentiel principal du syndrome d'Evans, en particulier dans la composante du PTI, est le purpura thrombotique thrombocytopénique. C'est une microangiopathie thrombotique liée à un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13, une protéase de clivage du facteur Willebrand. Ce déficit aboutit à la formation spontanée de caillots sanguins. Sur le plan biologique, le PTT est caractérisé par une anémie hémolytique avec un test de Coombs négatif et une thrombocytopénie périphérique. La mise en évidence de schizocytes (fragments d'hématies) sur le frottis sanguin est l'élément clef du diagnostic, affirmant le caractère mécanique de l'hémolyse et donc non auto-immun comme dans le SE. La confirmation biologique est apportée par la quantification de l'ADAMTS13. (12,51) Beaucoup d'autres maladies peuvent constituer un diagnostic différentiel du PTI, elles sont résumées dans le tableau suivant.

Maladies hématologiques centrales (syndrome myélodysplasique, hémopathies malignes, aplasie médullaire)
Thrombopénies constitutionnelles
Splénomégalie (provoquant une séquestration splénique, la thrombopénie est souvent modérée, supérieure à 50g/L)
Maladie auto-immunes (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren)
Maladies infectieuses virales chroniques (VIH, hépatite B, hépatite C...)
Une consommation en rapport avec une coagulation intravasculaire ou une microangiopathie
Déficit immunitaire primitif
Cause médicamenteuse

Figure 12 : tableau résumant les diagnostics différentiels des PTI. (36,52)

Concernant particulièrement la neutropénie auto-immune, les neutropénies néonatales allo-immunes, les neutropénies cycliques et les neutropénies congénitales sévères représentent les principaux diagnostics différentiels de la forme primitive. Une neutropénie modérée est observée chez près de la moitié des patients atteints de lupus systémique. De plus, le syndrome de Gougerot-Sjögren peut se compliquer de neutropénies chez un tiers des patients, le plus souvent modérées ou profondes. (41)

4. Signes cliniques buccaux

4.1. Pour AHAI

Nous allons pouvoir retrouver des signes cliniques typiques d'une anémie, à savoir la pâleur des muqueuses, notamment au niveau du palais mou, de la langue et du plancher buccal. (53) Sans autre cause identifiée, une anémie devra être recherchée pour les signes cliniques suivant :

- Glossite
- Chéilite angulaire, qui est une fissure de la commissure labiale antérieure, uni ou bilatérale. On parle aussi de perlèches. Elles sont provoquées par une carence en vitamine B9 ou B12(54)
- Stomatite
- Candidose
- Ulcérations
- Paresthésie buccale

Nous avons vu précédemment que le type d'anémie pouvait être macrocytaire ou normocytaire. Une anémie macrocytaire présentera un aspect clinique qui se retrouve dans les cas d'une carence en folates ou en vitamine B12 : une glossite sous forme de langue brûlante, lisse et rouge ainsi qu'une augmentation particulière de la candidose buccale.(27,30)

La candidose buccale est l'infection orale opportuniste la plus fréquente, la souche principale de contamination est *Candida Albicans*. Au niveau clinique, une invasion de l'épithélium par des filaments fongiques formant des lésions est observée. Ces lésions stimulent la libération de facteurs de l'inflammation. Le patient peut ressentir un inconfort, une douleur de type cuisson et un goût métallique.

Beaucoup de facteurs (micro-environnementaux, locaux ou systémiques) peuvent engendrer ces candidoses, dans la mesure du possible leur simple correction va améliorer l'état clinique. En pratique, on ne traite que les formes symptomatiques. Tout d'abord en local par application d'un topique (le miconazole par exemple) puis en systémique si le traitement initial n'est pas suffisant. (55)



Figure 13 : photographie d'une candidose buccale. (56)



Figure 14 : photographie d'une chéilite angulaire. (54)



Figure 15 : photographie d'une glossite atrophique avec dépapillation. (53)

4.2. Pour PTI

On va pouvoir rechercher les signes cliniques buccaux (qui sont parfois le motif de consultation principal exprimé par les patients (52)) d'une thrombopénie tels que (36,57):

- Purpura pétéchial, macules purpuriques, bulles et vésicules hémorragiques.
- Ecchymoses, hématomes, hémorragies sous conjonctives.
- Gingivorragies (caractère spontané ou provoqué) essentiellement.

Ces manifestations peuvent se produire dans un taux de plaquettes compris entre 30 000 et 50 000 par mm³. En dessous de ce seuil, on retrouve des hémorragies spontanées. (58) La sévérité d'un syndrome hémorragique dépend de son évolution en termes de quantité et d'extension. La présence de lésions hémorragiques buccales, par exemple, est un signe de gravité et correspond à une situation d'urgence médicale. (52)

Site du saignement	Manifestation	Définition
Peau (épiderme et derme)	Pétéchie	Discoloration rouge (récente) ou violacée (de quelques jours) de la peau avec un diamètre de 0,5 à 3 mm qui ne blanchit pas à la pression et qui n'est pas palpable
	Ecchymose (macule purpurique, contusion)	Tache plate, arrondie ou de forme irrégulière, rouge, bleue, violacée ou vert jaunâtre, plus large qu'une pétéchie. La surélévation indique l'infiltration d'un hématome sous-jacent dans les couches superficielles de la peau
Peau (tissus sous-cutané)	Hématome	Accumulation localisée de sang souvent associée à une discoloration de la peau
Muqueuses visibles	Pétéchie, macule purpurique et ecchymose	Idem que pour la peau
	Bulles, vésicules et cloques	Lésion liquidienne avec soulèvement circonscrit contenant du sang bulle > 5 mm, vésicule < 5 mm
	Épistaxis	Tout saignement du nez, antérieur ou postérieur, unilatéral ou bilatéral
	Gingivorragies	Tout saignement de la gencive marginale
Muscles et tissus mous	Hématome	Toute collection de sang localisée, visible, palpable ou révélée par imagerie

Figure 16 : tableau récapitulant les manifestations hémorragiques. (52)

Plus précisément, nous pouvons décrire le purpura comme une extravasation sanguine dans les tissus ne disparaissant pas à la vitropression (57):

- Pétéchial : Tâches punctiformes allant jusqu'à 4 ou 5 mm de diamètre
- Ecchymotique : formant des nappes hémorragiques non connectées et mal délimitées.
- En stries linéaires : au niveau des plis cutanés le plus souvent.

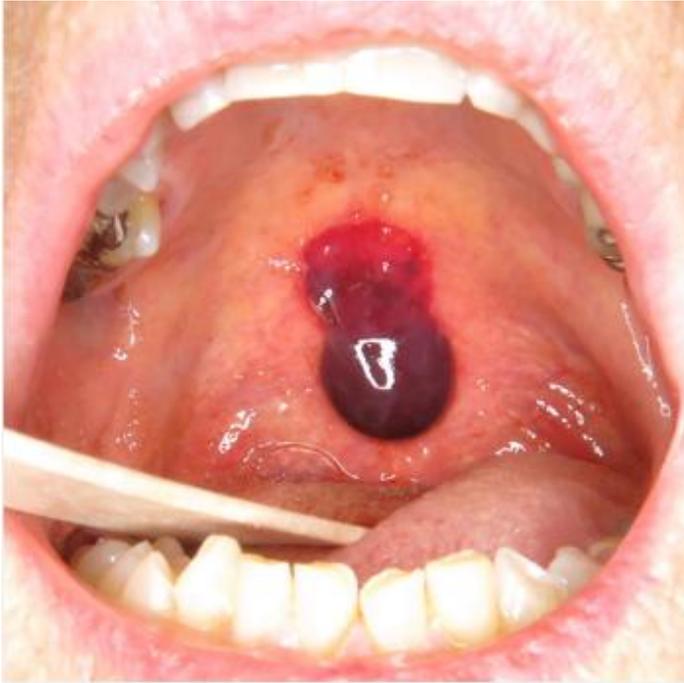


Figure 17 : photographie d'une bulle hémorragique palatine. (59)



Figure 18 : photographie de pétéchies labiales. (52)

4.3. Pour NAI

Une étude a démontré la corrélation entre les manifestations buccales et les paramètres biologiques : 49,6 % des patients immunodéprimés présentent des lésions buccales contre 26 % dans le groupe contrôle. (60)

Lors de l'examen clinique, nous constaterons que les signes buccaux des NAI sont des manifestations infectieuses. Par exemple, la présence de cellulite d'origine dentaire. C'est une infection causée par des germes anaérobies strictes qui touche le tissu cellulo-adipeux cervico-facial. Sa possible extension vers l'espace médiastinal en fait une urgence vitale. Ces bactéries sont issues de foyers infectieux dentaires ou parodontaux. (55)

Enfin, il existe un risque fongique amplifié dans les formes de NAI sévères. Ce risque est principalement imputable à la souche *Aspergillus*. (41). En effet, après un contact entre le champignon et la muqueuse nasosinusienne, le patient peut développer une sinusite chronique, déviant parfois vers une forme pseudo-tumorale (61). Le tableau clinique (62) est variable selon la forme de la sinusite :

- Aiguë : rhinorrhée purulente, douleur, obstruction nasale
- Aiguë récidivante : si au moins 4 épisodes de sinusite aiguë par an
- Chronique : Présence pendant au moins 12 semaines de rhinorrhée purulente, obstruction nasale, sinusalgies et/ou hyposmie, en association à au moins un autre des critères objectifs suivants : écoulement purulent au méat moyen, polypose et/ou inflammation de la muqueuse sinusienne.

Dans les cas de neutropénies cycliques, on pourra retrouver des signes cliniques muqueux tels que des ulcérations (sous forme de membrane blanchâtre aréolée d'un liseré érythémateux) ainsi que des gingivites localisées. (43)



Figure 19 : photographie de gingivite localisée. (43)

5. Impact des thérapeutiques instaurées dans la prise en charge en chirurgie dentaire

5.1. Les immunosuppresseurs

Ce sont des médicaments qui vont modifier de façon transitoire ou chronique la réponse immunitaire. Ces traitements vont favoriser l'apparition de complications infectieuses, locales ou générales, en fonction du type de molécule utilisé, de la durée du traitement et de sa posologie, de la voie d'administration ainsi que des associations éventuelles. (55)

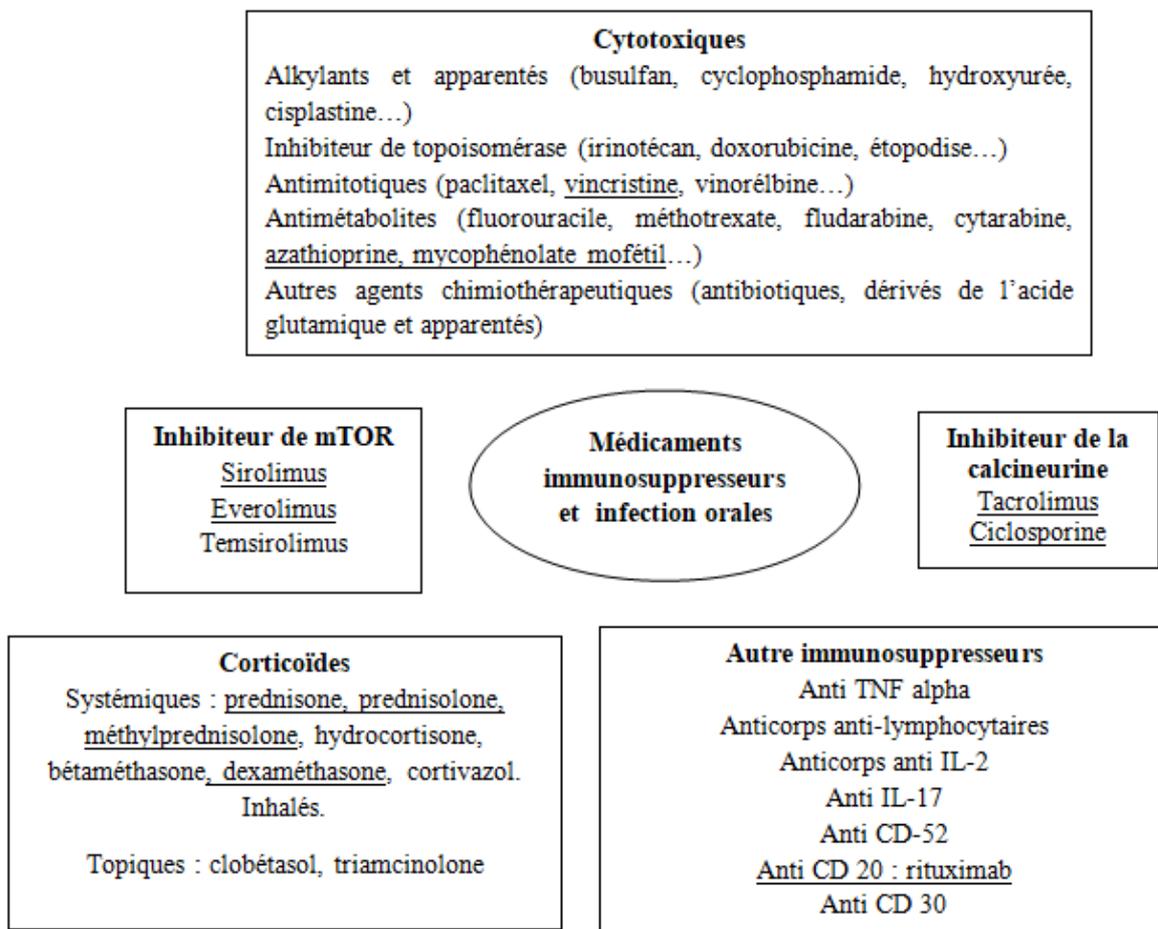
Par l'inhibition du système immunitaire, leur action anti-inflammatoire peut en partie masquer des signes d'infection. (60) Certains de ces médicaments peuvent induire un accroissement gingival comme les ciclosporines, le tacrolimus, le mycophénolate mofétil et l'azathioprine. (55)

De manière générale, les immunosuppresseurs vont modifier la flore buccale, augmenter le risque d'infection et de cancer, provoquer des hyperplasies gingivales ou des ulcérations buccales. Au dessus de 10mg par jour ils peuvent induire une atrophie tissulaire et un retard de cicatrisation.(58)

De plus, il faut être attentif aux interactions médicamenteuses, notamment pour les ciclosporines et le tacrolimus par rapport au fluconazole et aux macrolides.

Cas particulier des corticoïdes : l'usage des corticoïdes peut entraîner des candidoses érythémateuses. C'est une forme classique de candidose affectant les patients immunodéprimés. Cliniquement on peut observer des plages érythémateuses étendues, le plus souvent sur le dos de la langue et le palais. Le patient peut fréquemment ressentir une sensation du brûlure (43). *Candida Albicans* est la souche majoritaire dans la sphère orale (70 à 80%) (55). Au niveau cutané, les corticoïdes empêchent la synthèse du collagène rendant la peau plus fine et plus fragile. Le retard de cicatrisation est aussi un effet indésirable de cette classe pharmacologique. Pour finir, la fragilité des vaisseaux due à la disparition du collagène sous-cutané conduit à l'apparition de pétéchies et d'ecchymoses. (63)

Cas particulier du Rituximab : c'est un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B. En raison de ce risque, il faudra surveiller pendant 2 à 3 ans les taux d'IgG, d'IgA et d'IgM. Si un problème est identifié, un traitement substitutif par des immunoglobulines polyvalentes peut être instauré. Il impacte l'immunité jusqu'à 6 mois suivant la dernière prise. (60)



Légende : les médicaments soulignés font partie de l'arsenal thérapeutique dans le cadre du traitement du syndrome d'Evans.

Figure 20 : schéma modifié présentant les immunosuppresseurs influant sur les infections orales. (55)

5.2. Les bisphosphonates (55,64–66)

Une utilisation conséquente de corticoïdes (plus de 7.5 mg/j pendant plus de 3 mois) (58), provoque une ostéoporose cortico-induite. Pour pallier à ce phénomène, on utilisera des bisphosphonates. Ce sont des anti-résorbants osseux qui vont agir en entraînant l'apoptose des ostéoclastes, responsables du remodelage osseux.

Ces traitements provoqueront, à la suite d'une chirurgie orale (les apparitions spontanées sont exceptionnelles), une exposition osseuse due à un retard de cicatrisation persistant au moins 8 semaines, sans antécédent de radiothérapie cervico-faciale ou de localisation métastatiques. Il s'agit de l'ostéonécrose des mâchoires d'origine médicamenteuse. Il existe différents facteurs de risques pour son développement :

Molécule	Patient	Acte
Type (groupement aminés le plus souvent) Indication (plus de risques pour les motifs oncologiques) Dose / Voie (IV) / Rythme d'administration Durée (Dose cumulée)	-Age (plus de 65 ans) -Sexe féminin -Mauvaise hygiène -Comorbidités (Diabète déséquilibré, anémie, alcool, tabagisme, obésité...) -Traitements concomitants (Corticoïdes, immunosuppresseurs) -Facteur local (inflammation, infection), notamment parodontite.	-Concerne les actes de chirurgies muqueuses ou osseuses ou les blessures prothétiques -Mandibule -Secteurs postérieurs -Présence de tori

Figure 21 : tableau résumant les facteurs de risques de développement d'une ONM. (55)

Les bisphosphonates ont aussi une toxicité directe sur les cellules épithéliales et conjonctives de la muqueuse buccale, favorisant un processus infectieux ajouté à ce retard de cicatrisation. De plus l'imprégnation de la matrice osseuse semble favoriser l'adhésion du biofilm bactérien.

Au niveau clinique, certains signes vont évoquer cette ostéonécrose, comme une douleur, une inflammation des muqueuses, un écoulement purulent, une mobilité dentaire ou une adénopathie.

Elle peut être quantifiée selon son aspect, une classification a été réalisée par L'American Association of Oral Maxillofacial Surgeons :

- Le stade 0 : pas de signe de nécrose mais uniquement des signes non spécifiques.
- Le stade 1 : présence d'une nécrose sans infection associée, sur des patients asymptomatiques.
- Le stade 2 : Nécrose osseuse apparente associée à une infection (douleur, érythème et parfois écoulement purulent).
- Le stade 3 : Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs signes :
 - o Extension au-delà de l'os alvéolaire et entraînant une fracture.
 - o Fistule extra orale.
 - o Communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale.
 - o Ostéolyse impactant le bord inférieur mandibulaire ou le plancher sinusien.

Le mode de prise en charge pour ce type de patient fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques. Avant tout, le consentement éclairé du patient doit être recueilli. Il y aura un bilan clinique et radiologique afin d'éliminer les foyers infectieux. Cette restauration de l'état de santé bucco-dentaire doit, dans la mesure du possible, être réalisée en amont du traitement, au moins 15 jours avant pour obtenir une cicatrisation muqueuse complète. Pour la maintenance, un suivi biennuel est recommandé.

Pendant ou après la prise de traitement, tous les actes de chirurgie orale sont considérés comme invasifs et donc à risque d'ostéonécrose. Il faut évaluer la balance bénéfice/risque si un tel acte est nécessaire, en collaboration avec le médecin prescripteur.



Figure 22 :
photographie d'une
ONM mandibulaire
antérieure
gracieusement donnée
par Dr Moizan.

5.3. Les AVK (66–68)

Suite à une splénectomie et en raison de l'augmentation du risque de thrombotique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) (69), certains patients sont soumis à un traitement par AVK.

Dénomination Commune Internationale	Nom de Spécialité
Dérivés de l'indanedione	
Fluindione	PREVISCAN® 20 mg
Dérivés de la coumarine	
Acénocoumarol	SINTROM® 4 mg
	MINISINTROM® 1 mg
Warfarine	COUMADINE® 2 mg, 5 mg

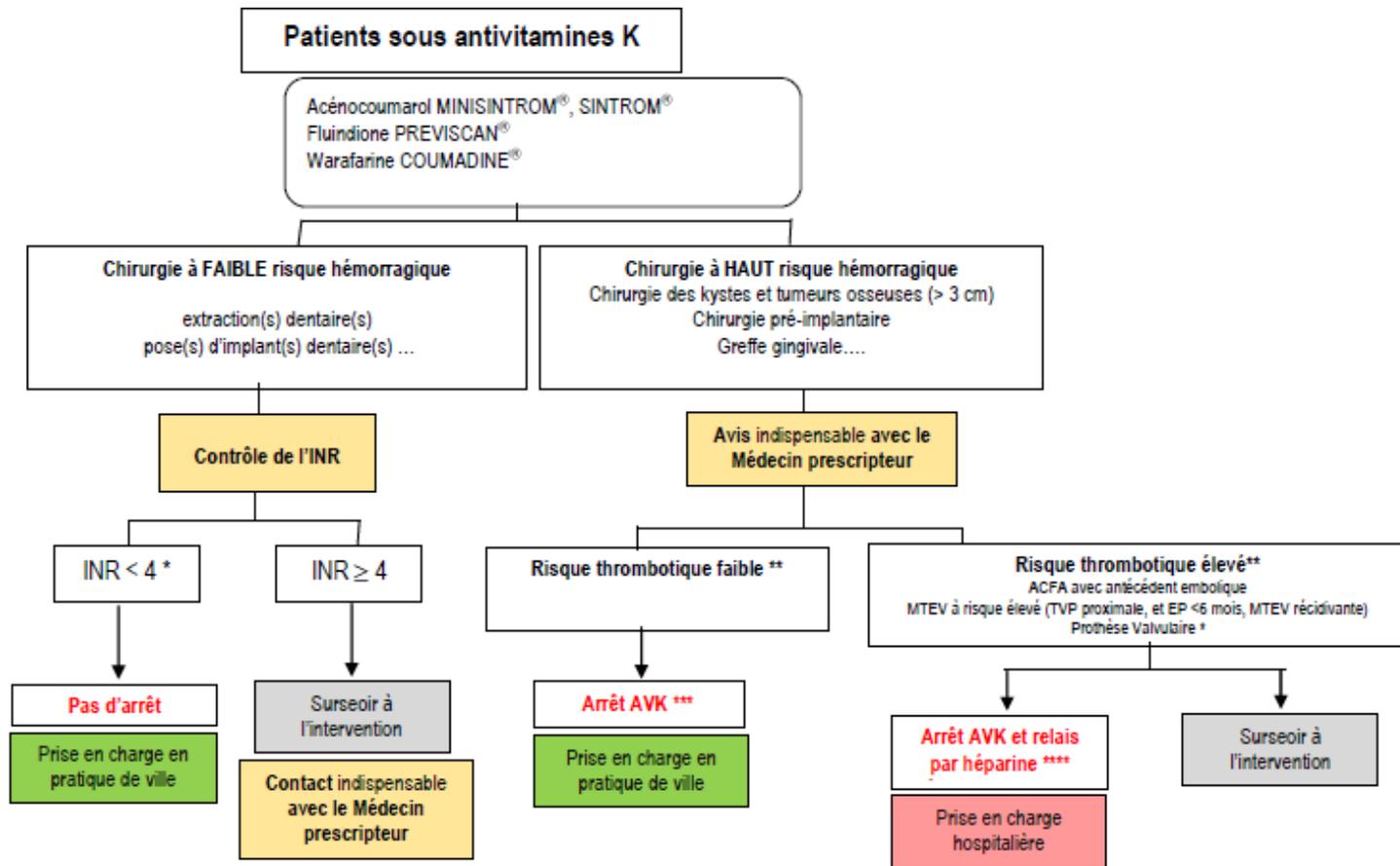
Figure 23 : tableau présentant les spécialités d'AVK pris par voie orale commercialisé en France. (55,70)

Lors d'un acte de chirurgie orale, on va considérer la balance bénéfique/risque entre la poursuite du traitement (à posologie classique ou diminuée, impliquant un risque hémorragique) ou un arrêt substitué ou non par un relais par héparine (impliquant un risque thrombotique). Des données cliniques ont montré qu'il était possible de poursuivre un traitement par AVK dans des interventions de chirurgie buccale, parodontale ou implantaire (sauf en cas de risque médical associé). Il faut alors suivre un protocole spécifique :

- Avoir un contrôle biologique de l'INR de moins de 24 heures, stable et inférieur à 4.
- De respecter les protocoles d'hémostase locale et chirurgicale.
- D'assurer une continuité des soins : le patient doit pouvoir contacter son praticien ou une structure d'urgence si besoin.

Une prise en charge hospitalière est recommandée si l'INR est supérieur à 3 et/ou si le risque hémorragique de l'acte est élevé et/ou s'il existe un risque médical associé.

Des cas sporadiques d'augmentation de l'INR ont été rapportés après la prise d'amoxicilline, de clindamycine, de métronidazol ou d'érythromycine. Les patients doivent en être informés et rester vigilants les jours suivants. De plus, la prescription de miconazole est contre-indiquée et celle de métronidazole est déconseillée. (30,55,68)



* Chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, la pose d'implant, la chirurgie pré-implantaires et parodontale sont contre-indiqués.

** Détermination du niveau de risque thrombotique : site consultable : www.has-sante.fr « Recommandations : Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier » (GEHT, HAS avril 2008).

*** Arrêt AVK : arrêter l'AVK à 4 à 5 jours avant l'intervention, reprise de l'AVK le soir ou le lendemain de l'intervention, pratiquer un INR à 48h (HAS 2008)

**** Arrêt AVK et relais par héparine : à J-5 arrêt de l'AVK, à J-3 relais par HBPM (ou HNF) à dose curative, à J-1 dernière injection HPBM le matin, HNF le soir, à J0 intervention, à J+1 reprise AVK et héparine (à moduler en fonction du risque hémorragique), arrêt de l'héparine dès que l'INR cible est atteint.

Figure 24 : algorithme systématique de prise en charge des patients sous AVK en chirurgie orale. (68)

5.4. La splénectomie

Ce sont des patients à considérer comme immunodéprimés. En effet, des cas d'infections ou de septicémies suite à des soins dentaires ont été rapportés dans la littérature.(71)

Type de soins	Décision d'une antibioprofylaxie
Non invasif (Radiographies, retrait de fils...)	-
Anesthésie ou locorégionale	-
Anesthésie intra-ligamentaire	ND
Acte prothétique invasif	+
Parodontologie non chirurgicale	ND
Endodontie	+
Avulsion	+
Transplantation/Réimplantation	CI
Chirurgie périapicale	D/+
Chirurgie de tumeur bénigne	+
Chirurgie parodontale	D/+
Frénectomie / biopsie glandes salivaires accessoires	+
Chirurgie implantaire	D/+

Légende : - : Non nécessaire, + : Nécessaire, ND : Non déterminé, D/+ : Acte déconseillé mais une antibioprofylaxie est nécessaire si réalisation. CI : contre-indiqué.

Figure 25 : tableau statuant sur la nécessité d'une antibioprofylaxie en fonction des actes dentaires à réaliser sur un patient splénectomisé. (71)

Seul l'acte de transplantation ou de réimplantation dentaire est strictement contre-indiqué au vu du faible taux de succès, la balance bénéfice/risque étant défavorable.

Les patients splénectomisés présentent deux risques majeurs. Tout d'abord le risque infectieux, avec une susceptibilité aux pneumocoques surtout pour les jeunes patients. Les 3 souches principales concernées sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza B* et *Neisseria meningitidis*. La nécessité d'un antibioprofylaxie au long cours fait débat. Des recommandations ont été énoncées quand le développement de résistances bactériennes n'était pas un phénomène étendu et par la suite un manque de compliance des patients a été démontré. Une antibioprofylaxie au long cours n'est

donc plus systématique mais plutôt réservée aux groupes à risques (sujets fortement immunodéprimés, ayant déjà fait un épisode septique et enfant de moins de 5 ans). Les complications infectieuses sont très graves et peuvent atteindre 25 à 50 % de mortalité. L'autre risque est thromboembolique (72) : En post-opératoire surtout le premier mois, les patients présentent une thrombocytose dans 70% des cas pouvant mener à des embolies pulmonaires. Ce taux peut rester élevé de manière chronique surtout les deux premières années. Il n'y a pas de protocole strict de prise en charge, l'efficacité d'un traitement préventif n'ayant pas été formellement démontrée. Selon les recommandations de 2015 des AVK (ou un protocole par héparine) seront prescrits si la splénectomie est liée à un trouble hématologique.(69,72)

L'éducation de ces patients est un enjeu clef, tout épisode fébrile doit mener à une consultation immédiate et au démarrage d'une antibiothérapie à large spectre. De plus, la vaccination présente un intérêt majeur en prévention dans le cadre des hémopathologies. Les adultes seront vaccinés pour la souche de streptocoque (majoritaire dans le déclenchement d'infection), les enfants pour les trois souches (car pas de souche prédominante).

En résumé, la chirurgie buccale chez les patients aspléniques doit respecter les règles générales d'asepsie à savoir un bain de bouche pré-opératoire à la chlorhexidine, une désinfection péri-buccale, la présence d'un champ opératoire stérile et l'instauration d'une antibioprophylaxie si nécessaire. Le choix d'une antibioprophylaxie dépendra de l'âge du patient, du délai de la splénectomie (susceptibilité surtout les 2 premières années), de son indication (le motif hématologique est un facteur de risque), du statut vaccinal du patient, des traitements concomitants, du type d'acte et de son indication et de l'hygiène bucco-dentaire.

6. Synthèse de la prise en charge du patient porteur du syndrome d'Evans

6.1. Précautions préopératoires

6.1.1. Anamnèse

Le contact avec le médecin traitant ou référent est capital dans la détermination des différents risques opératoires. On va particulièrement s'interroger sur :

- Les antécédents concernant les différentes composantes, passées ou actuelles.
- Les traitements antérieurs ou actuels, en particulier la recherche d'immunosuppresseurs, de bisphosphonates ou d'anti-thrombotique.
- Les antécédents chirurgicaux, en particulier la splénectomie.
- Les antécédents de signes cliniques buccaux révélateurs d'une anémie, d'une thrombopénie ou d'une neutropénie.
- Les doléances du patient et son motif de consultation (la douleur, le confort...).

6.1.2. Bilan biologique

A partir de différentes sources (26,27,30), nous allons pouvoir réaliser un tableau synthétique des données biologiques utiles tout au long de notre prise en charge.

Norme biologique	Valeur ou seuil normal		
Erythrocytes Unité standard internationale : $10^{12}/L$	Homme : 4.5 -6.2	Femme / enfant : 4.0-5.4	Jeune enfant : 3.6-5
Hémoglobine g/L	Homme : 130-170	Femme : 120-160	Nouveau né : 140-195
Hématocrite (Volume des érythrocytes dans le sang total) en %	Homme : 40 à 47		Femme : 37 à 47
VGM (Volume globulaire moyen) en fL	Microcytaire < 80	Normocytaire 80-96	Macrocytaire >96
Numération réticulocytes (par mm^3)	25000-100 000		
Volume des réticulocytes en fL	Sujet Sain : 112		AHAI : 133
Plaquettes en (par mm^3)	150 000 à 400 000		
INR	2 à 4		
Polynucléaires neutrophiles circulants (par μL)	1800 à 8000		
	Neutropénie : <1500		Neutropénie sévère : <500

Figure 26 : tableau personnel regroupant les normes biologiques utiles dans l'exploration du syndrome d'Evans.

6.2. Précautions peropératoires

6.2.1. Gestion du retard de cicatrisation

Les anémies vont engendrer une baisse du transport de l'oxygène dans le sang provoquant une hypoxie tissulaire. Cette hypoxie est majeure dans le retard de cicatrisation.(73) D'autres facteurs que nous avons évoqués auparavant pourront participer à ce retard de cicatrisation tel que l'utilisation des corticoïdes ou de bisphosphonates.

6.2.2. Gestion du risque hémorragique (65,68,74)

Il est préférable de recevoir le patient le matin et en début de semaine afin de contrôler l'arrêt total du saignement et pouvoir le revoir en cas de complications. Il est nécessaire d'être proche d'une structure hospitalière (moins de 50 km ou 1 heure de route).

Les anesthésies locorégionales sont déconseillées car elles peuvent induire un hématome extensif. De plus, sauf contre-indications, l'usage de vasoconstricteurs est préférable.

Concernant le geste opératoire, il doit être le moins traumatique possible. Les crêtes osseuses et les berges muqueuses doivent être régularisées, le curetage de tissus de granulation ou de kyste éventuel doit être soigneux. Le choix de lambeau est aussi à adapter (par exemple privilégier la pleine épaisseur et éviter les décharges).

Toute procédure chirurgicale doit se terminer par l'obtention d'une hémostase complète et soigneuse. La gestion de l'hémostase chirurgicale est réalisée en première intention par différents moyens:

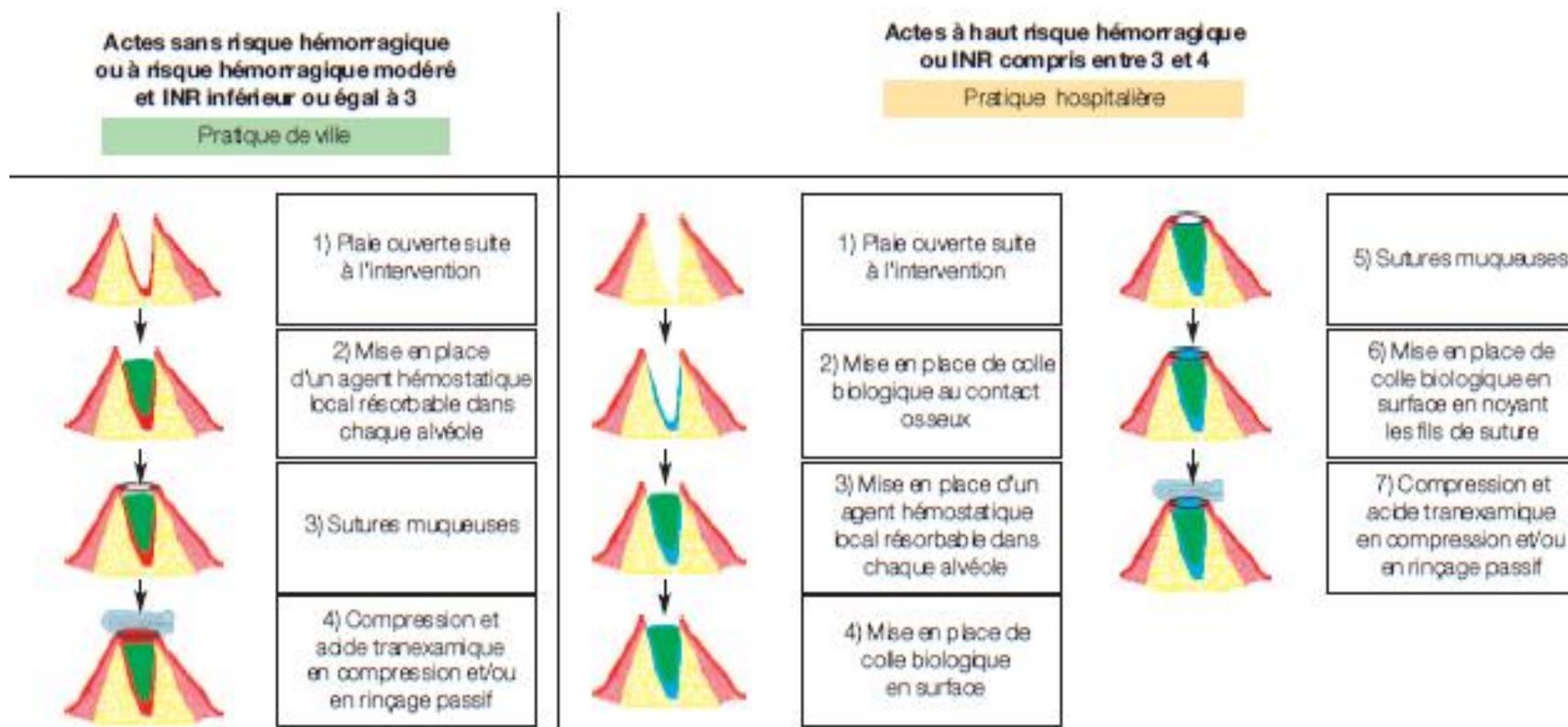
- Mécaniques
 - o Compression locale pendant 10 minutes minimum avec une compresse imbibée d'acide tranexamique à 5%
 - o Les sutures : Privilégier les points unitaires.
- Thermiques :
 - o Electrocoagulation mono et bipolaire (qui utilise la résistance tissulaire au passage du courant pour générer une élévation thermique localisée)
 - o électrocoagulation par plasma argon (qui utilise l'effet thermique d'un jet d'argon ionisé sur le tissu).

- Photocoagulateur à infrarouge (reposant sur la capacité d'un rayonnement à exciter les molécules tissulaires afin d'obtenir une élévation de température locale).

Lorsque ces techniques d'hémostase chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, des matériaux hémostatiques peuvent être utilisés. On va distinguer :

- Les hémostatiques chirurgicaux sans action spécifique sur la cascade d'évènements survenant au cours de l'hémostase : ils regroupent des produits d'origine végétale (ex : Surgicel®), des produits d'origine animale à base de collagène (ex : Pangen®) ou de gélatine (ex : Curaspon®). Ces produits ont un statut réglementaire de dispositif médical stérile (DMS). Ils agissent essentiellement par absorption du sang et par compression. L'utilisation de colle cyanoacrylate (ex ; Histoacryl®) permet d'assurer une étanchéité vis-à-vis des fuites ou de maintenir en place les hémostatiques chirurgicaux en cas de plaie gingivale, en l'absence de sutures.
- Hémostatiques chirurgicaux avec une action spécifique sur la cascade d'évènements survenant au cours de l'hémostase : Il s'agit des colles biologiques. Ces produits ont le statut de médicament dérivé du sang (MDS). Ils sont réservés à l'usage hospitalier. Elles agissent sur l'hémostase en reproduisant la dernière étape de la coagulation. Les études actuelles n'ont pas permis de montrer un gain hémostatique dans la prévention des saignements post-opératoires. En revanche, en cas de saignements peropératoires non contrôlés par les mesures générales, ou en cas de complications hémorragiques, l'utilisation de ces colles, en fin de procédure ou en cas de réintervention chirurgicale, permet d'améliorer la sécurité hémostatique.
- L'acide tranexamique : c'est le seul médicament antifibrinolytique possédant une AMM dans la prévention et le traitement des accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale. L'efficacité de l'acide tranexamique dans la prévention et le traitement des saignements post-extractionnels a été démontrée dans de nombreux essais cliniques. Notamment pour la prise en charge des gingivorragies, réaliser des bains de bouche à l'acide tranexamique ou l'Exacyl® est recommandé.(52,65)
- D'autres astringents peuvent être utilisés: le peroxyde d'hydrogène, le chlorure d'aluminium, l'alun et les sulfates ferriques.

Annexe 4 : Protocoles d'hémostase locale



Schémas : Frachon et al. (177)

Figure 27 : schéma du protocole d'hémostase locale en fonction du risque hémorragique opératoire. (66,68)

Types de chirurgies et actes invasifs	Mesures préventives des complications hémorragiques
Actes sans risque hémorragique	
<ul style="list-style-type: none"> ● Anesthésie locale ● Détartrage 	- Hémostase mécanique simple par pression
Chirurgies et actes à faible risque hémorragique	
(Chirurgies pour lesquelles une hémorragie extériorisée est facilement contrôlable par une hémostase chirurgicale conventionnelle *)	
<ul style="list-style-type: none"> ● Avulsion simple ● Avulsions multiples dans 1 même quadrant ● Chirurgie endodontique et périapicale (lésion ≤ 2cm) ● Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin) ● Chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée, incluse ● Implant unitaire ● Dégagement implant(s) (pilier cicatrisation) ● Biopsie-exérèse muqueuse orale (≤1 cm) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure d'hygiène bucco-dentaire et détartrage - Hémostase chirurgicale conventionnelle - Acide tranexamique
Chirurgies et actes invasifs à risque hémorragique élevé	
(Chirurgies pour lesquelles des pertes sanguines significatives et/ou transfusions plaquettaires sont rapportées dans la littérature, interventions d'une durée opératoire > 1 heure, interventions critiques par leurs localisations (sinus maxillaire, plancher buccal) et/ou difficilement contrôlables par une hémostase chirurgicale conventionnelle *).	
<ul style="list-style-type: none"> ● Avulsions multiples dans plusieurs quadrants ● Avulsion de dent(s) incluse(s) ● Implants multiples dans plusieurs quadrants ● Elévation du sinus (voie crestale, voie latérale) ● Greffes osseuses d'apposition (en onlay) ● Greffe osseuse particulaire et régénération osseuse guidée ● Chirurgie et tissus mous (lithiase salivaire) ● Enucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion > 2 cm) ● Fermeture d'une communication bucco-sinusienne ● Exérèse des pseudotumeurs et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (> 1 cm) 	<ul style="list-style-type: none"> - Même mesure préventive que pour une chirurgie à risque hémorragique faible à modéré - Médicaments dérivés du sang, à base de fibrinogène et thrombine humains - Electrocoagulation mono et bipolaire - Privilégier les chirurgies mini-invasives (flapless et chirurgie implantaire guidée, abord du sinus par voie crestale...) - Imagerie 3D préopératoire (sinus, région symphysaire) en cas de pose d'implant
Gestes déconseillés	
<ul style="list-style-type: none"> ● Bloc du nerf alvéolaire inférieur : déconseillé ● Greffe autologue : déconseillée en raison d'un site de prélèvement supplémentaire, privilégier les greffons hétérologues et synthétiques 	

Figure 28 : tableau de stratification du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie et les mesures préventives associées. (55,66,68)

On va pouvoir se référer à ce tableau pour évaluer le risque hémorragique de l'acte et par conséquent utiliser les mesures adéquates. Le risque hémorragique est défini comme faible quand l'hémostase chirurgicale conventionnelle est réalisable (pression mécanique, sutures, hémostatiques locaux résorbables...) de manière simple. Nous pouvons corrélérer ces données à des facteurs d'aggravation du risque hémorragique qui sont (55) :

- Un décollement muco-périosté au-delà de la ligne muco-gingivale ainsi que les décollements linguaux.
- Un acte chirurgical dans une zone inflammatoire ou sur une zone où le parodonte est faible.
- Un temps opératoire long.
- Certaines zones anatomiques sont particulièrement à risque comme les sinus ou la plancher buccal.
- Certains gestes peuvent être considérés comme contre-indiqué : c'est le cas de chirurgie du bloc du nerf alvéolaire inférieur bilatérale, le prélèvement symphysaire et la greffe gingivale avec un prélèvement palatin (proximité de l'artère palatine).

6.2.3. Gestion du risque infectieux (60)

Les patients présentant un risque infectieux seront adressés pour la suppression de foyers infectieux. On pourra distinguer l'immunodépression imputable à une pathologie, à un traitement ou comme la manifestation d'une infection générale imputable à un foyer buccal. A ce jour nous partageons les patients en trois profils : la population générale, les patients immunodéprimés (risque d'infection locale ou générale) ainsi que les patients présentant un risque d'endocardite infectieuse (risque d'infection à distance).(66) Nous classerons les gestes opératoires en fonction de ce risque :

- Les gestes non invasifs (le risque de bactériémie est nul) regroupent tous les soins non sanglants, comme la prévention, les soins conservateurs, la prothèse, la radiographie, l'orthodontie et le retrait de sutures.
- Tous les autres actes sont considérés invasifs. Ils peuvent induire une infection locale, à distance ou générale.

En concertation avec le médecin prescripteur, nous allons pouvoir instaurer une antibioprophylaxie en fonction de l'acte et du terrain clinique.

Situation	Antibiotique	Prise unique dans l'heure qui précède l'intervention	
		Adulte Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale	Enfant Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte
Sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline	2 g – v.o. ou i.v.	50 mg/kg – v.o. ou i.v.
En cas d'allergie aux pénicillines	Clindamycine	600 mg – v.o. ou i.v.	20 mg/kg – v.o. [†] ou i.v.

v.o. : voie orale.

i.v. : voie intraveineuse, lorsque la voie orale n'est pas possible.

† : du fait de sa présentation pharmaceutique disponible pour la voie orale, la clindamycine est recommandée chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans.

Figure 29 : tableau de recommandations concernant l'antibioprophylaxie. (75)

Dans certaines situations, en fonction du risque infectieux du patient, l'antibioprophylaxie sera poursuivie jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète.

Tableau 15 : Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie des cas particuliers

Antibiotique	Adulte Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale	Enfant Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte
Amoxicilline	2 g/jour en deux prises – v.o. ou i.v. [†]	50 à 100 mg/kg/jour en deux prises – v.o. ou i.v. [‡]
Clindamycine	1 200 mg/jour en deux prises – v.o. ou i.v. [‡]	25 mg/kg/jour en trois ou quatre prises – v.o. [†] ou i.v. [‡]

Durée des traitements: jusqu'à cicatrisation muqueuse pour la prévention de l'ostéoradionécrose et la prévention de l'ostéonécrose d'origine médicamenteuse (BPiV). Sept jours pour les autres situations.

v.o. : voie orale.

i.v. : voie intraveineuse.

† : du fait de sa présentation pharmaceutique disponible pour la voie orale, la clindamycine est recommandée chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans.

‡ : relais oral le plus précoce possible avec amoxicilline ou clindamycine.

Figure 30 : tableau de recommandations concernant l'antibiothérapie. (75)

Nous pourrions réaliser les soins locaux, par exemple dans le traitement des ulcérations douloureuses, à l'aide de gel xylocaïne visqueuse à 2%. (52)

6.2.4. Gestion du risque d'ONM (55,58,76)

D'après un article évoquant les recommandations en matière de traitement de l'ostéoporose post-cortisonique, il appert que les molécules généralement prescrites sont le risodronate ou le zolédronate (qui sont des amino-bisphosphonates). Les femmes ménopausées ou les hommes de plus de 50 ans constituent la population cible. Les patients traités par bisphosphonates doivent être informés du risque très faible d'ostéonécrose de la mâchoire, le recueil du consentement écrit est nécessaire.

Il est recommandé d'effectuer une consultation spécifique (consistant en un examen clinique et radiologique) avant la mise en place du traitement afin de dépister les éventuels foyers infectieux à éliminer ou les soins à effectuer. Un délai de 15 jours minimum entre la fin de la remise en état bucco-dentaire et le début du traitement est souhaitable, permettant une cicatrisation muqueuse complète. Cependant chez les patients à risque élevé de fractures l'instauration peut être immédiate. Au long cours un suivi dentaire biannuel est recommandé.

Pendant le traitement, il est possible d'effectuer des avulsions dentaires lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique. La prise de bisphosphonates pour une ostéoporose n'est pas une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire ni à la chirurgie orale.

Si une chirurgie est nécessaire, certaines recommandations sont énoncées :

- Réduire au préalable l'infection et l'inflammation du site opératoire par le biais d'un assainissement parodontal au préalable ainsi que la réalisation d'un bain de bouche à la chlorhexidine en pré et en post-opératoire.
- Instaurer une antibiothérapie jusqu'à la cicatrisation muqueuse complète.
- Etre vigilant concernant les anesthésies, l'usage des vasoconstricteurs est déconseillé et les anesthésies de type intra-ligamentaires, intra-septales et intra-osseuses sont contre-indiquées.
- La chirurgie doit être la moins traumatique possible.

6.3. Précautions postopératoires

Le contrôle de la douleur se fera par l'utilisation de paracétamol en première intention. Les dérivés opiacés peuvent être prescrits (antalgiques de niveau 2 ou 3). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne doivent pas être utilisés à visée antalgique. L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué en cas de risque hémorragique. Si une prescription anti-inflammatoire se révèle nécessaire, les corticoïdes en cure courte doivent, en l'absence de contre-indication, être préférés aux AINS. (70)

Les modalités en chirurgie ambulatoires doivent être respectées, sous peine de devoir procéder à une prise en charge hospitalière. Le patient doit être accompagné, habitant à moins d'une heure d'une structure de soins adaptée à l'acte, apte à observer les prescriptions médicales et ayant une compréhension suffisante de ce qui lui est proposé.

La survenue d'une hémorragie post-opératoire peut avoir lieu immédiatement après intervention ou dans les jours suivants jusqu'à J+6. (68)

Les conseils post-opératoires ainsi qu'une fiche détaillée des actes réalisés doivent être remis au patient, des modèles sont disponibles en annexes 8 et 9.

Une consultation pourra être nécessaire pour suivre la bonne cicatrisation de l'acte opératoire ou pour vérifier la disparition d'éventuelles lésions. (52)

7. Conclusion

Le patient porteur du syndrome d'Evans nécessite une prise en charge particulière évoluant au gré de sa maladie. Le praticien doit s'adapter, en concertation avec le médecin référent, à la pluralité des situations cliniques que pourront présenter ces patients. Les risques majeurs émergeant en chirurgie orale sont les risques infectieux, hémorragique et d'ostéonécrose des mâchoires. Il conviendra également de mesurer l'impact des différentes thérapeutiques, en cours ou passées, afin de d'optimiser la prise en charge.

Le devoir d'information et de consentement éclairé du patient est central. L'éducation thérapeutique est la clef dans le succès du suivi et de la prévention des risques associés.

Dans cette optique, la constitution d'un document synthétique de type fiche-mémoire à destination des patients en collaboration avec l'association O'cyto est en cours de développement. In fine, le but de cette fiche-mémoire est d'informer les patients de façon synthétique par des pictogrammes facilitant leur compréhension et garantissant leur adhésion à la prise en charge chirurgicale dans le contexte de leur maladie orpheline. Cette fiche s'adressera aux patients porteurs du syndrome d'Evans comme aux patients touchés par une des cytopénie que nous avons présentée. La création visuelle et la validation du document nécessite l'approbation des membres titulaires de l'association de malades et impose un délai de validité qui dépasse le cadre raisonnable de cette soutenance de thèse. Même si nous n'en sommes qu'aux prémices, ce projet nous tient à cœur et nous le mènerons à son terme.

Références bibliographiques

1. O'Cyto.org [En ligne]. Disponible sur: <http://www.o-cyto.org/> [consulté 14 juillet 2020].
2. Accueil du site du CEREVANCE MaRIH FILIERE SANTE [En ligne]. Disponible sur: http://www.cerevance.org/website/accueil_du_site_cerevance_&1.html . [Consulté 5 août 2020]
3. Accueil du site En ligne des cytopénies auto-immunes de l'adulte. CERECAL.fr [En ligne] Disponible sur: http://www.cerecai.fr/website/accueil_du_site_des_cytopenies_auto_immunes_de_l_adulte_&1.html . [consulté 5 août 2020].
4. Présentation de la filière - MaRIH - Filière de santé Maladies Rares Immuno Hématologiques [En ligne]. Disponible sur: https://marih.fr/la-filiere/presentation_de_la_filiere/ [consulté 5 août 2020].
5. Etude «ACTION» *Cytopénies auto-immunes : génétique et mécanismes physiopathologiques du syndrome d'Evans pédiatrique*.pdf [En ligne]. Disponible sur: http://www.cerevance.org/website/datadev/article/file/1713685871271242016/action_mise_en_place_vf_240619.pdf. [Consulté 5 août 2020]
6. PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2018-2022.pdf [En ligne]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf. [consulté le 6 avril 2020]
7. Dr. Robert Evans, 62, Dies; Hematologist and Teacher. The New York Times 26 sept 1974. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nytimes.com/1974/09/26/archives/dr-robert-evans-62-dies-hematologist-and-teacher.html>. [consulté 12 juillet 2020].
8. Blouin P, Auvrignon A, Pagnier A, Thuret I, Antoni G, Bader-Meunier B, et al. Syndrome d'Evans : étude rétrospective de la société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (36 cas). Arch Pédiatrie. 2005;12(11):1600-7.
9. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Anémie Hémolytique Auto-Immune.pdf [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-02/pnds_ahai_version_actualisee_2017.pdf. [consulté 13 février 2020].
10. plan2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques.pdf [En ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan2007_2011.pdf. [consulté 5 août 2020].
11. Eva Levy. Identification de causes génétiques du syndrome d'Evans pédiatrique. Immunologie. Thèse de doctorat de Science de la vie et de la santé, spécialité Immunologie. Université Sorbonne Paris, 2016.
12. Eddou H, Helissey C, Konopacki J, Souleau B, Revel T de, Malfuson J-V. Syndrome d'Evans : attention aux diagnostics par excès. Rev. Med . Interne 2012;33(3):155-158
13. Cohorte OBS'CEREVANCE. pdf [En ligne] Disponible sur: http://www.cerevance.org/website/datadev/article/file/1290273020350932017/cohorte_obserevance_pourquoi_et_comment_participer_15032017.pdf. [consulté 5 août 2020].
14. Pui C-H, Wilimas J, Wang W. Evans syndrome in childhood. J Pediatr. 1980;97(5):754-8.

15. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans Syndrome: Results of a National Survey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19(5):433-7.
16. Chenbah W, Ben Sayed N, Guermazi M, Emna B, Kmira Z, Achour B, et al. Syndrome d'Evans : étude rétrospective de 37 cas. *Rev Médecine Interne.* 2019;40:A121.
17. Gourguechon C, Royer B, Salle V, Schmidt J, Duhaut P, Marolleau JP. Syndrome d'Evans de l'adulte : série rétrospective monocentrique de 15 cas. *Rev Médecine Interne.* 2016;37:A85-6.
18. Michel M. Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » et syndrome d'Evans de l'adulte. *Rev Médecine Interne.* 2008;29(2):105-14.
19. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood.* 2010;116(11):1831-8.
20. Savasan S, Warriar I, Ravindranath Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Arch Dis Child.* 1997;77(3):245-8.
21. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol.* 2006;132(2):125-37.
22. Encyclopédie Larousse en ligne - hématie [En ligne]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/hématie/57788>. [Consulté 6 août 2020].
23. Production des globules rouges - Hématologie et oncologie [En ligne] Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/prise-en-charge-du-patient-an%C3%A9mique/production-des-globules-rouges>. [Consulté 6 août 2020].
24. Microscopie électronique à balayage | SCM [En ligne]. Disponible sur: <http://scm.univ-lorraine.fr/microscopie-electronique-a-balayage/>. [Consulté 12 octobre 2020].
25. Trumel C, Bourges-Abella N, Diquelou A. Syndrome anémique en hématopathologie. *EMC - Vét.* 2004;1(4):154-74.
26. Subran B, Montagner C, Lidove O. Anémies hémolytiques auto-immunes. *Rev Prat.* 2020;70(1):79-86
27. Sproat Chris. *essentiel de la médecine générale pour le chirurgien dentiste* 2009.
28. M. Michel. Anémies hémolytiques auto-immunes. *EMC - Hématologie* 2009:1-10
29. Rochant H. Anémies hémolytiques auto-immunes. *EMC - Hématologie* 1999:1-19
30. Fortin Thomas. *Analyses biologiques d'intérêt en odontologie: prescrire et interpréter pour les pathologies générales et lésions de la muqueuse buccale* 2014.
31. Masson É, Ebbo M, Schleinitz N, Bernit E. Comment j'explore une anémie hémolytique ? *2015*;21:5.
32. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(5):136-51.
33. Tests de Coombs Wikipédia [En ligne]. 2020 Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tests_de_Coombs&oldid=172589722. [Consulté 13 juin 2020].

34. Philippe P. Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. Presse Médicale. 2007;36(12, Part 3):1959-69.
35. Anémie hémolytique auto-immune - Hématologie et oncologie [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-h%C3%A9molytiques/an%C3%A9mie-h%C3%A9molytique-auto-immune>. [consulté 16 février 2020].
36. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte et de l'enfant. pdf [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf. [Consulté 13 février 2020]
37. Debili N, Vainchenker W. De macro à micro : l'histoire de la plaquette. médecine/sciences. 2008;24(5):467-9.
38. Science in pictures – Inserm u1255 [En ligne]. Disponible sur: <https://www.u1255.inserm.fr/en/la-science-en-images/> [consulté 10 septembre 2020].
39. Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and Management of Autoimmune Cytopenias in Childhood. Pediatr Clin North Am. 2013;60(6):1489-511.
40. Hurtado-Nedelec M, Dang PM-C, Monteiro RC, Benna JE, Gougerot-Pocidallo M-A. Physiologie des polynucléaires neutrophiles humains. Rev Francoph Lab. 2014;2014(462):25-38.
41. Martin J, Audrain M, Durant C, Rimbart M, Fromont P, Hamidou M. Neutropénies auto-immunes. Rev Médecine Interne. 2011;32(1):26-32.
42. Rerhrhaye M, Abdellaoui L, Bouziane A, Ennibi O. Le bilan biologique en odontostomatologie : intérêt et interprétation. Actual Odonto-Stomatol. 2010;(250):117-35.
43. Laskaris George. Atlas de poche des maladies buccales. 2010.
44. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica. 2014;99(10):1547-54.
45. Gutiérrez Jomarrón I, López Rubio M, Morado Arias M, Arrizabalaga B, de la Iglesia S, Beneitez D, et al. Autoimmune haemolytic anaemias: A retrospective study of 93 patients. Med Clin (Barc). 2020;154(9):331-7.
46. Mahevas M, Fain O, Chèze S, Lefrère F, Marjanovic Z, Chauveheid M-P, et al. Le rituximab peut-il guérir le purpura thrombopénique immunologiques ? Résultats de l'évolution à long terme de 29 adultes sélectionnés pour avoir initialement répondu au rituximab avec 1 an de recul. Rev Médecine Interne. 2009;30:S332.
47. Bigot W, Mekinian A, Fain O. Efficacité du rituximab chez les patients atteints de neutropénie auto-immune (NAI). Rev Médecine Interne. 2019;40:A63-4.
48. Syndrome d'Evans - Bilan au diagnostic. Pdf [En ligne] Disponible sur http://www.cerevance.org/website/datadev/article/file/1784721411241282016/evans_bilan_au_diagnostic_2003.pdf. [Consulté le 23 mai 2020]

49. Seif AE, Manno CS, Sheen C, Grupp SA, Teachey DT. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood*. 2010;115(11):2142-5.
50. Montané de la Roque Ph, Arlet Ph, Chartier JPh, Cornu JJ, Juchet H, Ollier S, et al. Anémie hémolytique auto-immune révélatrice d'un syndrome de gougerot-sjögren primitif. *Rev Médecine Interne*. 1993;14(2):133-4.
51. Veyradier A, Coppo P. ADAMTS13, la protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand. *médecine/sciences*. 2011;27(12):1097-105.
52. Albisetti C, Baranes M, Maman L. Anomalies de la muqueuse buccale révélant un purpura thrombopénique immunologique. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2016;22(2):151-7.
53. Seckinger C, Curien R, Hubert A-C, Sourdot A, Anastasio D. Manifestations buccales des anémies. *Actual Odonto-Stomatol*. 2010;(249):35-41.
54. Samimi M. Chéilites : orientation diagnostique et traitement. *Presse Médicale*. 2016;45(2):240-50.
55. Campana Fabrice. Toxicités buccales des médicaments: guide pratique. 2016.
56. Mycose de la langue : une candidose buccale liée au Candida Albicans. *Candida Albicans.net*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.candidaalbicans.net/mycose-langue-buccale/>. [Consulté 20 sept 2020].
57. Harroche A, Rothschild C. Diagnostic d'un syndrome hémorragique de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. 2019;32(1):1-11.
58. Association dentaire française Commission des dispositifs médicaux. Risques médicaux: guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste; 2013. (Dossiers ADF).
59. SFCO [En ligne]. Disponible sur: <https://societechirorale.com/diagnostic/voir-cas/15>. [Consulté 20 sept 2020].
60. S. Maizeray, A. Schmouchkovitch, S. Boisramé. Conduite à tenir face à un patient immunodéprimé. *EMC - Médecine buccale* 2019;14(3):1-9 [Article 28-005-H-10].
61. Derdabi S, Naha L, Iken M, Nadour K, Eddine Lmimouni B. Cas clinique : sinusite aspergillaire d'origine dentaire dans sa forme pseudo-tumorale. *J Mycol Médicale*. 2015;25(3):240.
62. Broome M, Jaques B, Monnier Y. Les sinusites d'origine dentaire : diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4. 2080-2084
63. I Bastian. La corticothérapie : précautions d'emploi et conseils à l'officine. étude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée. thèse de doctorat en pharmacie. Université de lorraine. 2015.
64. Pillon F, Soueidan A. Bisphosphonates et ostéonécrose des mâchoires. *Actual Pharm*. 2014;53(535):48-50.
65. Descroix Vianney. Pharmacologie et thérapeutique en médecine bucco-dentaire et chirurgie orale. 2015.

66. Perrin Daniel odontologue. Manuel de chirurgie orale: technique de réalisation pratique, maîtrise et exercice raisonné au quotidien. 2012.
67. SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE MÉDECINE BUCCALE, ET CHIRURGIE BUCCALE. Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire. 2006;12(4):188-2012.
68. SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIRURGIE ORALE, Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale [En ligne]. Disponible sur: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/recommandations_gestion_peri_operatoire_2015_argumentaire.pdf. [consulté 11 sept 2020].
69. Balaphas A, Meyer J, Harbarth S, Amzalag G, H. Bühler L, Morel P. Prise en charge du patient splénectomisé en 2015: recommandations et mise au point. Rev Med Suisse 2015; volume 11. 1345-1350.
70. Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire [En ligne]. Disponible sur: https://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_avk.pdf. [consulté 13 sept 2020].
71. Dorey-Darchy C. Conduites à tenir en odontologie chez les patients aspléniques. Thèse d'exercice : Chirurgie dentaire : Université de Nantes : 2004
72. Benoist S. Les complications à moyen et long terme de la splénectomie. Annales de chirurgie. 2000 ; 125(4) ; 317-324.
73. Mathieu D. Oxygène et cicatrisation. Bull Académie Natl Médecine. 2018;202(5):1041-8.
74. RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE HEMOSTATIQUES CHIRURGICAUX Juin 2011.pdf [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/rapport_hemostatiques_27052011_vd.pdf [consulté 16 oct 2020].
75. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire – Recommandation 2011/Afssaps [En ligne].]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/content/download/5297/52416/version/12/file/Reco-Prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire_Septembre2011.pdf. [consulté 20 sept 2020].
76. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. Revue du rhumatisme.2014; 81(5) ;385-394
77. Causes des AHA1 secondaires.pdf. [En ligne] Disponible sur : http://www.cerecai.fr/website/causes_et_formes_secondaires_&400&50.html. [consulté le 6 juin 2020]
78. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr. 2002;141(5):683-8.

Table des illustrations et des tableaux

Figure 1 : carte de la distribution régionale des patients suivis inclus dans le système OBS'CEREVANCE. (13)	15
Figure 2 : photographie d'hématies observées au microscope électronique à balayage. (24)...	17
Figure 3 : photographies de frottis sanguins d'hématies falciformes (A), de sphérocytes (B) et de schizocytes (C). (31).....	20
Figure 4 : schématisation du test de Coombs direct. (33)	21
Figure 5 : tableau personnel regroupant la distribution statistique des immunoglobulines dans les formes d'AHAI. (19,28)	22
Figure 6 : tableau récapitulatif des formes d'AHAI. (9)	22
Figure 7 : photographies de plaquettes arrondies (gauche) et présentant des pseudopodes après activation (droite) observées au microscope électronique à balayage. (38)	23
Figure 8 : tableau personnel synthétisant les options thérapeutiques pour le syndrome d'Evans.....	29
Figure 9 : schéma des stratégies thérapeutiques contre l'AHAI chez l'adulte (gauche) et chez l'enfant (droite). (9).....	32
Figure 10 : tableau personnel regroupant les critères décisionnels dans le traitement du PTI..	33
Figure 11 : schéma de la stratégie thérapeutique de l'adulte face au PTI. (36)	34
Figure 12 : tableau résumant les diagnostics différentiels des PTI. (36,52).....	38
Figure 13 : photographie d'une candidose buccale. (56)	40
Figure 14 : photographie d'une chéilite angulaire. (54)	40
Figure 15 : photographie d'une glossite atrophique avec dépapillation. (53)	40
Figure 16 : tableau récapitulant les manifestations hémorragiques. (52).....	41
Figure 17 : photographie d'une bulle hémorragique palatine. (59)	42
Figure 18 : photographie de pétéchies labiales. (52)	42
Figure 19 : photographie de gingivite localisée. (43).....	43
Figure 20 : schéma modifié présentant les immunosuppresseurs influant sur les infections orales. (55)	45
Figure 21 : tableau résumant les facteurs de risques de développement d'une ONM. (55)	46
Figure 22 : photographie d'une ONM mandibulaire antérieure gracieusement donnée par Dr Moizan.	47
Figure 23 : tableau présentant les spécialités d'AVK pris par voie orale commercialisé en France. (55,70)	48
Figure 24 : algorithme systématique de prise en charge des patients sous AVK en chirurgie orale. (71).....	49
Figure 25 : tableau statuant sur la nécessité d'une antibioprophylaxie en fonction des actes dentaires à réaliser sur un patient splénectomisé. (72)	50
Figure 26 : tableau personnel regroupant les normes biologiques utiles dans l'exploration du syndrome d'Evans.....	52
Figure 27 : schéma du protocole d'hémostase locale en fonction du risque hémorragique opératoire. (66,68).....	55
Figure 28 : tableau de stratification du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie et les mesures préventives associées. (55,66,71).....	56
Figure 29 : tableau de recommandations concernant l'antibioprophylaxie. (77).....	58
Figure 30 : tableau de recommandations concernant l'antibiothérapie. (77)	58

Annexes

Annexe 1 : tableau présentant les critères de réponse aux traitements de l’AHAI (9)	69
Annexe 2 : tableau listant les étiologie des AHAI à anticorps chaud (18,39,79)	70
Annexe 3 : tableau du score hémorragique chez l’adulte repris par la HAS (d’après Khellaf, 2005) (52).....	72
Annexe 5 : tableau des bénéfices et des effets secondaires des traitements de seconde ligne dans le PTI de l’adulte. (36)	73
Annexe 6 : tableau des bénéfices et des effets secondaires des traitements de seconde ligne dans le PTI de l’enfant. (36).....	74
Annexe 7 : tableau présentant les étiologies des neutropénies (41)	75
Annexe 8 : exemple de fiche d’information et de conseils post-opératoires pouvant être remis au patient sous AVK/ présentant un risque hémorragique. (67).....	76
Annexe 9 : exemple de compte-rendu opératoire pouvant être remis au patient. (67)	77

Annexe 1 : tableau présentant les critères de réponse aux traitements de l’AHAI (9)

Critère	Adulte	Enfant
Réponse partielle (RP)	Hb \geq 10g/dL avec un gain d’au moins 2g par rapport aux taux initial avant traitement et à distance (\geq 7j) d’une transfusion	Hb \geq 9g/dl chez l’enfant (ou \geq 10 g/dl chez l’adolescent pubère) avec gain de plus de 2g par rapport au taux initial avant traitement et à distance d’une transfusion
Réponse complète (RC)	Hb \geq 11 g/dL chez la femme et \geq 12 g/dl chez l’homme à distance (\geq 7j) d’une transfusion	Hb \geq 11 g/dL (ou \geq 12 g/dl chez l’adolescent pubère) et taux de réticulocytes normal ($<$ 120 G/L) à distance (\geq 7j) d’une transfusion
Non réponse (NR)	Hb $<$ 10 g/dl ou \geq 10g/dl mais avec un gain $<$ 2 g/dl par rapport au taux avant traitement et ce après un délai suffisant tenant compte du mécanisme d’action du médicament (2 semaines pour les corticoïdes, 2 mois pour le rituximab...)	Hb $<$ 9 g/dl (10g/dl chez l’adolescent) ou \geq 9g/dl mais avec un gain $<$ 2 g/dl par rapport au taux avant traitement et ce après un délai suffisant tenant compte du mécanisme d’action du médicament (2 semaines pour les corticoïdes, 2 mois pour le rituximab...)
Rémission partielle*	Hb $>$ 10 g/dL avec gain d’au moins 2g/dL par rapport au taux avant traitement, avec signes d’hémolyse persistante en l’absence de tout traitement autre qu’une corticothérapie \leq 10mg d’équivalent prednisonel/j ou un tt immunosuppresseur à dose stable.	Hb $>$ 10 g/dL avec gain d’au moins 2g/dL par rapport au taux avant traitement, avec signes d’hémolyse persistante en l’absence de tout traitement autre qu’une corticothérapie \leq 10mg d’équivalent prednisonel/j ou un tt immunosuppresseur à dose stable.
Rémission complète*	Hb \geq 11 g/dL chez la femme et \geq 12 g/dL chez l’homme avec normalisation des paramètres d’hémolyse, en l’absence de tout traitement, et ce à 2 reprises à au moins 4 semaines d’intervalle.	Hb \geq 11 g/dL chez l’enfant (ou \geq 12 g/dL chez l’adolescent pubère) avec normalisation des paramètres d’hémolyse et du taux de réticulocytes, en l’absence de tout traitement, et ce à 2 reprises à au moins 4 semaines d’intervalle.

Principales maladies ou circonstances pouvant être associées à une AHAI à anticorps « chauds» au diagnostic ou en cours d'évolution

1. Hémopathies lymphoïdes et autres hémopathies

Leucémie lymphoïde chronique

Autres lymphomes malins non Hodgkinien de type B (lymphome de la zone marginale)

Leucémie aigue lymphoblastique B

Leucémie chronique à LGL (*large granular lymphocytes*)

Lymphadénopathie angio-immunoblastique

Lymphome de Hodgkin

Myélodysplasies

Myélofibrose

2. Autres tumeurs :

Thymome

Maladie de Castleman

Histiocytose sinusale de Rosai Dorfman

Kyste dermoïde de l'ovaire

Carcinomes

3. Maladies auto-immunes ou inflammatoires

Lupus systémique

Syndrome primaire des anti-phospholipides

Polyarthrite rhumatoïde, Syndrome de Gougerot-Sjögren (primitif ou secondaire)

Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn

Maladie de Biermer

Myasthénie

Hépatite auto-immune,

Hépatite à cellules géantes du nourrisson

Thyroïdites (Hashimoto, Basedow)

Pneumopathie interstitielle lymphoïde

Sarcoïdose

Fasciite de Shulman

4. Maladies infectieuses :

Mononucléose infectieuse (EBV)

Infection chronique par le VHC, VIH

CMV, Parvovirus B19

Tuberculose

Brucellose

Syphilis

5. Médicaments (cf. annexe 1)

6. Déficits immunitaires primitifs

Déficit immunitaire commun variable

ALPS et syndrome « ALPS-like »

Syndrome IPEX

Syndromes génétique : syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Kabuki

Déficits immunitaires combinés humoraux et cellulaires

Syndromes avec auto-immunité et/ou lymphoprolifération et/ou déficit immunitaire dus à des mutations des gènes CTLA4, LRBA, ou Stat3

7. Divers :

Grossesse

Maladie associée aux IgG4

Post-allogreffe de moelle, syndrome de Di George

Annexe 3 : tableau du score hémorragique chez l'adulte repris par la HAS (d'après Khellaf, 2005) (52)

Âge		Saignement gastro-intestinal	
Âge > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Âge > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétéchial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétéchial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétéchial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Épistaxis unilatérale	2		
Épistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques	5		

Annexe 4 : tableau du score hémorragique de l'enfant selon la classification de Buchanan (36,78)

	Grade 0	Grade 1 (mineur)	Grade 2 (moyen)	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)	Grade 5 (pronostic vital en jeu)
Peau	-	Rares pétéchies ou ecchymoses	pétéchies ou ecchymoses indiscutables	Nombreuses pétéchies et ecchymoses	Pétéchies et ecchymoses extensives	-
Epistaxis	-	Sang dans une narine	Epistaxis ≤ 15 minutes	Epistaxis > 15 minutes	Epistaxis répétées	-
Buccal	-	Pétéchies du palais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continue	-
Global	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées sans lésions muqueuses	Lésions hémorragiques cutanées modérées à sévères mais sans saignement muqueux	Saignement muqueux ne demandant pas d'intervention médicale	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale	Saignement documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site

Annexe 5 : tableau des bénéfices et des effets secondaires des traitements de seconde ligne dans le PTI de l'adulte. (36)

Traitement de 2 ^{ème} ligne	Avantages	Limites et principaux effets secondaires
Danazol	Efficacité dans 30 à 50% des cas, surtout chez le sujet âgé Peut être efficace pour une faible dose (200 à 400 mg/j) Coût bas	Absence d'AMM Effet souvent retardé Risque de Thrombose Virilisation chez la femme Risque d'hépatotoxicité sur le long terme Contre-indiqué si pathologie prostatique
Dapsone	Efficacité dans 30 à 50% des cas Coût bas Bonne tolérance sur le long cours lorsque la tolérance à court terme est bonne	Absence d'AMM Le plus souvent inefficace si splénectomie Haut risque de rechute à l'arrêt Contre-indiqué si déficit en G6PD Risque d'hypersensibilité cutanée en début de traitement Risque de méthémoglobinémie Anémie hémolytique (rarement importante), neutropénie
Rituximab	Efficacité immédiate dans 60% des cas et 40% de réponse à 2 ans Simplicité d'administration (2 perfusions d'une dose fixe de 1g à 14j d'intervalle) Efficace chez le splénectomisé Tolérance satisfaisante 70% de probabilité de réponse en cas de re-traitement en cas de rechute après une réponse initiale	Absence d'AMM mais recommandation temporaire d'utilisation Efficacité décevante à long terme (20 à 30% de réponse à 5 ans) Risque d'hypogammaglobulinémie (surveiller de manière annuelle le taux d'Ig après traitement), Risque infectieux faible mais non nul Risque d'hypersensibilité à prévenir par une prémédication systématique par la méthylprednisolone Absence de critère prédictif de réponse suffisamment robuste pour pouvoir sélectionner les malades devant bénéficier de ce traitement
Agonistes du récepteur de la TPO (romiplostim et eltrombopag)	Efficacité initiale (70 à 80%) Réponse le plus souvent durable sous traitement Efficace chez le splénectomisé Bonne tolérance à court et moyen terme Possibilité de « switch » de l'une vers l'autre molécule en cas d'inefficacité AMM dans le PTI chronique (y compris avant splénectomie)	Effet purement suspensif dans la majorité des cas avec nécessité de maintenir le traitement Tolérance inconnue sur le long terme (> 10 ans) en cas d'administration prolongée Coût élevé ++ Risque de thrombose (prudence en cas d'antécédents thrombo-emboliques et/ou de thrombophilie connue) Fluctuation du chiffre de plaquettes sous des doses stables chez certains patients (= 10%) Risque de dépôts réticuliniques médullaires le plus souvent réversibles à l'arrêt Risque théorique d'effet rebond en cas d'arrêt brutal
Splénectomie	Efficacité (65 à 70%) Risque de rechute faible (15%) Coût peu élevé comparé au rituximab et aux agonistes du récepteur de la TPO Geste chirurgical sûr Possibilité de prédire l'efficacité par l'étude du site de séquestration splénique par des examens d'imagerie isotopique (mais indication de cet examen non consensuelle)	Risque d'infection grave à germes encapsulés pouvant survenir très à distance et nécessitant le respect rigoureux de mesures prophylactiques (voir annexe 7) Risque de thrombose veineuse post-opératoire dans le système veineux portal mais également risque de thrombose veineuse et artérielle sur le long terme nécessitant une prophylaxie anti-thrombotique optimale en péri-opératoire et dans les situations à risque

Annexe 6 : tableau des bénéfices et des effets secondaires des traitements de seconde ligne dans le PTI de l'enfant. (36)

Traitement de 2 ^{ème} ligne	Avantages	Limites et principaux effets secondaires
Azathioprine	AMM chez l'enfant pour les maladies dysimmunitaires dont le PTI Efficacité dans 70% des cas Optimisation efficacité / tolérance par les dosages pharmacologiques Coût bas	Peu de données dans la littérature pédiatrique, recommandations d'experts Risque de cytolyse hépatique, de myélodysplasie : surveillance transaminases, NFS complète et frottis sanguin
Ciclosporine	AMM chez l'enfant pour les maladies dysimmunitaires Efficacité dans 40-55% des cas Optimisation efficacité / tolérance par les dosages pharmacologiques Coût bas	Peu de données dans la littérature pédiatrique, recommandations d'experts Risque d'altération de la fonction rénale : surveillance de la tension artérielle, des urines (hématurie, protéinurie, glycosurie), de la créatinine
Hydroxychloroquine	AMM chez l'enfant de plus de 6 ans pour le lupus Efficacité dans 60-70% des cas dans les PTI avec ANA positifs Optimisation efficacité / tolérance par les dosages pharmacologiques Coût bas	Peu de données dans la littérature pédiatrique, recommandations d'experts Risque d'atteinte rétinienne : surveillance ophtalmologique semestrielle
Mycophenolate Mofetil	AMM chez l'enfant dans d'autres indications Efficacité dans 60 à 80% des cas, surtout dans les formes « ALPS like » Optimisation efficacité / tolérance par les dosages pharmacologiques Coût modéré	Peu de données dans la littérature pédiatrique, recommandations d'experts Bonne tolérance en dehors de rares troubles digestifs
Rituximab	Recommandation temporaire d'utilisation chez l'enfant Données d'efficacité comparables chez l'enfant et chez l'adulte	Limites et principaux effets secondaires comparables chez l'enfant et chez l'adulte Avant de débiter le traitement: vérifier l'absence de déficit immunitaire primitif, mettre à jour les vaccins Surveiller les fonctions immunitaires humores au minimum annuellement (dosages d'immunoglobulines, réponses vaccinales, sous populations lymphocytaires) Coût élevé
Agonistes du récepteur de la TPO (romiplostim et eltrombopag)	AMM chez l'enfant dans cette indication pour l'eltrombopag Données d'efficacité comparables chez l'enfant et chez l'adulte	Absence d'AMM chez l'enfant dans cette indication pour le romiplostim Limites et principaux effets secondaires comparables chez l'enfant et chez l'adulte Tolérance inconnue sur le long terme (> 10 ans) en cas d'administration prolongée Coût élevé ++
Splénectomie	Données d'efficacité comparables chez l'enfant et chez l'adulte Intérêt de l'imagerie isotopique préalable pour prédire l'efficacité Réalisation autant que possible par coelioscopie Coût modéré	Limites et principaux effets secondaires comparables chez l'enfant et chez l'adulte Risque infectieux plus marqué avant l'âge de 5 ans, et en cas d'association avec des immunosuppresseurs Risque d'infection grave à germes encapsulés et de thromboses à surveiller tout au long de la vie d'adulte, même très à distance de la splénectomie

Annexe 7 : tableau présentant les étiologies des neutropénies (41)

Type de neutropénie	Diagnostic
Congénitale	Neutropénie congénitale sévère (syndrome de Kostmann)
	Syndrome de Shwachman-Diamond
	Neutropénie cyclique
	Syndrome de Chediak-Higashi
	Dyskératose congénitale
	Dysgénésie réticulaire
Acquise ^a	Neutropénies médicamenteuses
	Neutropénies post-infectieuses
	Neutropénies immunes
	Neutropénies iso-immunes néonatale
	Neutropénies allo-immunes
	Neutropénies auto-immunes
	Neutropénie chronique idiopathique
	Hypersplénisme
	Carences en vitamine B9 ou B12
	Pathologies affectant la moelle osseuse

a

Causes non exclusives (mécanisme auto-immun de cause infectieuse, par exemple).

Annexe 8 : exemple de fiche d'information et de conseils post-opératoires pouvant être remis au patient sous AVK/ présentant un risque hémorragique. (67)

Ce document est destiné à vous informer sur les conséquences d'un déficit de la coagulation ou le maintien de votre traitement anticoagulant, ses avantages et ses risques. Nous vous recommandons de le lire attentivement.

Quels sont les avantages du maintien de votre traitement anticoagulant ?

La prise quotidienne de votre traitement anticoagulant limite le risque de récurrence d'un accident thromboembolique. Son arrêt, même pour quelques jours, en vue d'une extraction dentaire, ne peut donc se concevoir sans risque. Aussi, son maintien est justifié et préférable.

Quels sont les inconvénients et les risques associés à son maintien ?

Le maintien de votre traitement anticoagulant augmente le risque de saignement post-opératoire. Celui-ci est facilement limité lors d'une extraction dentaire par l'utilisation de moyens locaux pour contrôler le saignement. En revanche, la pérennité du caillot dans le temps nécessite de votre part le respect de certaines précautions.

Quelles sont les mesures post-opératoires à respecter ?

IL FAUT :

- Appliquer une poche de glace contre la région opérée, le plus tôt possible après l'opération le jour de l'intervention.
- Privilégier une alimentation molle et froide ou tiède durant la première semaine post-opératoire.
- Se brosser les dents normalement en évitant de toucher le site opératoire.

IL NE FAUT PAS :

- Fumer ou boire de l'alcool car cela retarde la cicatrisation.
- Boire ou manger chaud les premiers jours.
- Faire des bains de bouche antiseptiques le jour de l'intervention.
- Faire des bains de bouche antiseptiques pour arrêter un saignement.
- Passer la langue sur la plaie, aspirer ou cracher.

NE VOUS INQUIETEZ PAS SI :

- Vous observez les premiers jours des tâches de sang sur votre oreiller.
- Vous crachez les premiers jours de petites quantités de sang.
- Vous avez un « bleu », une ecchymose.
- Vous saignez : mordez sur une compresse stérile pendant 20 minutes. A renouveler si nécessaire.

EN CAS DE SAIGNEMENT NON CONTROLABLE :

- Vous devez nous contacter au numéro de téléphone suivant :

.....

- En cas d'absence, n'hésitez pas à vous rendre au service des urgences de l'hôpital ou à consulter votre médecin traitant.

Annexe 9 : exemple de compte-rendu opératoire pouvant être remis au patient. (67)

*Ce document est destiné à informer tout praticien sur l'intervention que vous venez de subir.
Nous vous recommandons de le conserver précieusement et de le présenter si nécessaire.*

Date de l'intervention :

Lieu et praticien ayant réalisé l'intervention (nom, adresse, téléphone) :

Type et posologie du traitement anticoagulant suivi :

Autres traitements suivis par le patient :

Allergies connues présentées par le patient :

Pathologies connues du patient :

Date et valeur du dernier INR connu :

Type d'intervention :

Classification du risque hémorragique :

Protocole d'hémostase locale utilisé :

Prescriptions post-opératoires :

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille 2 : Année 2020 – N°:

Titre de la thèse en français / **LEVERT Déborah.**- p. (78) : ill. (30) ; réf. (78).

Domaines : Chirurgie Buccale, Pathologie générale, Thérapeutique

Mots clés Rameau: Chirurgie-Complication; Recommandations pour la pratique clinique; Bouche-Chirurgie; Manifestations hématologiques des maladies, Evans, Syndrome d'(hématologie) ; Thrombocytopénie ; Neutropénie

Mots clés FMeSH: Adulte; Anémie hémolytique auto-immune; Chirurgie stomatologique (spécialité) ; Thrombopénie ; Neutropénie

Mot clé libre : Chirurgie orale

Résumé de la thèse :

Le syndrome d'Evans est une maladie hémolytique auto-immune chronique et variable dans l'expression de ses trois composantes, une anémie, une thrombocytopénie et une neutropénie dont l'origine est auto-immune.

La nécessité de ce travail dans l'exercice de la chirurgie orale s'explique par la méconnaissance cette maladie orpheline dans notre pratique clinique et son lien avec nombre de pathologies similaires.

Une connaissance approfondie de cette pathologie est indispensable pour la prise en charge de ces patients en chirurgie orale. Cette prise en charge comprend la prévention et le diagnostic des lésions orales liées à cette pathologie et à ses traitements. Egalement on s'intéresse aux spécificités des actes chirurgicaux bucco-dentaires, notamment en matière de risques opératoires.

Nous proposons ainsi une synthèse de prise en charge de ces complications consistant en la mise en place de protocoles chirurgicaux préopératoires, peropératoires et postopératoires.

JURY :

Président : Pr Thomas COLARD

Asseseurs : Dr Alessandra BLAIZOT

Dr Xavier COUTEL

Dr Hervé MOIZAN

Adresse de l'auteur : 6 rue chemin des croix 14410 VASSY