

ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES (AHAI)

A – INCIDENCE

Les AHAI regroupent plusieurs entités clinico-biologiques. Leur incidence est de 1 à 2,5 pour 100 000 et leur prévalence de 5 à 20 pour 100 000. On distingue les formes pédiatriques, généralement aiguës post-infectieuses, et les formes de l'adulte, d'évolution le plus souvent chronique, qu'elles soient primitives ou secondaires [1]. La démarche étiologique est orientée, en dehors de l'âge, par le contexte clinique.

B – DIAGNOSTIC

Il repose sur les éléments suivants devant un patient présentant typiquement un syndrome anémique, un ictère sous conjonctival et/ou cutanéomuqueux, et souvent une splénomégalie :

1. **L'anémie** (<12g/dl chez la femme et <13g/dl chez l'homme), le plus souvent macrocytaire.
2. **L'hémolyse** est affirmée par l'hyper-réticulocytose (souvent > 150 000/mm³), l'élévation de la bilirubinémie non conjuguée, l'effondrement de l'haptoglobulinémie, l'augmentation du taux de LDH. Ces anomalies sont parfois associées à la présence d'une hémoglobinémie et d'une hémoglobinurie.
3. **La nature autoimmune** de cette anémie hémolytique repose sur le test de Coombs direct (TCD) qui est positif dans 95% des cas [2, 3].

C - CLASSIFICATION

Elle repose sur les données cliniques et biologiques [4, 5] prenant en compte les résultats du TCD [6], les caractéristiques thermiques, le caractère hémolysant et la spécificité de l'anticorps [7, 8]. Elle permet de distinguer 3 principaux tableaux:

1. **Les anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps chauds** (optimum thermique voisin de 37°C)
 - Elles représentent 60 à 70% des cas. Les plus fréquentes correspondent à des anticorps chauds non hémolysants in vitro, donnant un TCD de type IgG ou IgG +C3d, ayant une spécificité Rh ou pseudo Rh et responsables d'hémolyse extravasculaire (destruction intratissulaire, notamment splénique).

- Dans 60 % des cas, ces AHAI sont idiopathiques (ou primitives). Plus rarement elles sont associées à une prolifération lymphoïde (leucémie lymphoïde chronique surtout), à une maladie auto-immune avec ou sans déficit immunitaire, ou sont induites par un médicament.
- Exceptionnellement un anticorps chaud très hémolysant donnera un TCD de type C3d dû à une IgM réagissant à chaud et responsable alors d'un tableau d'hémolyse intra-vasculaire sévère.

2. Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps froids (optimum thermique voisin de 4°C)

Elles représentent 16 à 32% des cas et sont dues le plus souvent à des IgM. Elles sont associées à d'autres manifestations déclenchées par l'exposition au froid. Les crises d'hémolyse sont intra ou extravasculaires (la destruction est alors souvent hépatique). Le TCD est de type C3d.

Chez l'adulte, elles s'observent surtout au-delà de 55-60 ans, dans le cadre de la maladie des agglutinines froides dans laquelle un auto-anticorps sérique **monoclonal** d'isotype IgM, plus souvent kappa que lambda, de spécificité anti-I ou i (I1 ou I2) et de titre souvent supérieur à 1000, est observé à froid. Cette maladie chronique peut être observée au cours des hémopathies lymphoplasmocytaires et notamment de la macroglobulinémie de Waldenström. En dehors des symptômes hémolytiques, il existe une cyanose des extrémités pouvant aller jusqu'à la nécrose (acrosyndrome) par occlusion des capillaires périphériques suite à l'agglutination des hématies.

Chez le jeune adulte ou l'adolescent, on observe des agglutinines froides **polyclonales** de spécificité anti-I/i donnant des AHAI aiguës souvent secondaires à une infection virale : EBV (anti-i), CMV, coxsackie, ou à une infection à mycoplasma pneumoniae (anti-I).

Chez l'enfant, l'hémoglobinurie paroxystique a frigore de Donath Landsteiner se manifeste par un syndrome hémolytique aigu sévère déclenché par l'exposition au froid. Elle est souvent secondaire à une infection virale rhinopharyngée et évolue rapidement vers la guérison. Rare chez l'adulte, elle se rencontre au cours de la phase secondaire de la syphilis. Elle est due à une hémolysine biphasique de classe IgG et de spécificité anti-P, qui se fixe à 4°C, active le complément et provoque l'hémolyse à 37°C.

3. Anémies hémolytiques auto-immunes mixtes

Elles ne représentent que 7 à 8% des AHAI et associent des autoagglutinines IgG à des IgM ayant une amplitude thermique s'étendant au delà de 30°C. Le TCD est de type IgG + C3d. Elles donnent lieu à des hémolyses sévères réagissant initialement rapidement aux corticoïdes

4. Anémies hémolytiques auto-immunes à Coombs négatif

- Le TCD est négatif dans environ 5% des cas d'anémies hémolytiques ayant tous les caractères d'une AHAI [9]. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer ces situations :

- limite de sensibilité du TCD,
- faible affinité des auto-anticorps,
- non détection d'anticorps de classe IgA ou IgM par l'antiglobuline polyvalente [10].

D- CONDUITE ETIOLOGIQUE

Elle est conditionnée par le contexte dans lequel survient l'hémolyse, ses caractéristiques cliniques et les résultats de l'étude immuno-hématologique : TCD et titrage des agglutinines froides dans un contexte évocateur.

- 1. Une AHAI avec TCD positif** de type IgG ou C3d ou IgG + C3d devra faire rechercher une maladie auto-immune systémique, une hémopathie lymphoïde [11], un déficit immunitaire ou un cancer associé.

Les examens complémentaires suivants seront réalisés :

- Etude des frottis sanguins.
 - Phénotypage des lymphocytes B sanguins s'il existe une hyperlymphocytose ≥ 4 G/L, à la recherche d'un syndrome lymphoprolifératif associé.
 - Electrophorèse (EP) des protéides sériques à la recherche d'une hypogammaglobulinémie (déficit immunitaire humoral) ou d'une hypergammaglobulinémie polyclonale (lymphome T, maladie systémique)
 - Recherche d'anticorps anti-nucléaires, anti-ADN, anti-phospholipides, d'un facteur rhumatoïde dans l'hypothèse d'une maladie auto-immune systémique (lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, syndrome d'Evans...) associée.
 - Radiographie de thorax et échographie abdominale voire scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) à la recherche d'adénopathies, d'une hépatosplénomégalie et, éventuellement, d'une tumeur de l'ovaire ou d'un thymome.
 - Biopsie ostéomédullaire plutôt que myélogramme, si le phénotypage sanguin est non contributif, à la recherche d'une infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse.
- 2. Chez l'adulte**, une hémolyse déclenchée par le froid avec TCD positif de type complément et acrosyndrome oriente vers une maladie des agglutinines froides et conduira à rechercher une hémopathie lymphoïde avec IgM monoclonale (étude des frottis sanguins, EP et immunofixation des protéides sériques, phénotypage des lymphocytes sanguins et/ou étude de la moelle osseuse, radiographie de thorax et échographie abdominale voire scanner TAP).
 - 3. Chez l'adulte jeune**, l'AHAI associée à des agglutinines froides évoquera une infection à mycoplasme, une mononucléose infectieuse ou une infection virale rhinopharyngée. Chez l'enfant, on évoque également une hémoglobinurie paroxystique a frigore et les sérologies virales CMV, EBV, HCV, HIV et vis-à-vis du mycoplasme devront être réalisées.

4. **Les AHAI liées** à la prise d'un médicament correspondent à différentes modalités physiopathologiques. On distingue très schématiquement celles qui sont liées à d'authentiques auto-anticorps provoqués par le médicament de celles plutôt dénommées anémies hémolytiques immuno-allergiques, où la fixation de l'anticorps nécessite la présence du médicament [12] (Tableaux I et II).

E - TRAITEMENT ET EVALUATION DES REPONSES THERAPEUTIQUES

L'attitude thérapeutique doit être envisagée différemment selon le contexte clinique (AHAJ isolée, associée à un syndrome lymphoprolifératif, à une maladie systémique ou à un médicament) et les caractéristiques de l'anticorps (auto-anticorps réagissant à chaud, agglutinines froides) [13, 14]. Le traitement de la maladie associée n'entraîne pas obligatoirement la disparition de l'AHAJ.

Le traitement symptomatique est fonction de la tolérance clinique du syndrome anémique et des antécédents cardiovasculaires. Des signes d'hypoxie cérébrale ou d'angor fonctionnel doivent faire envisager des transfusions [15]. L'utilisation de concentrés érythrocytaires compatibilisés sur un phénotype étendu est indiquée, cependant les tests nécessaires pourront être difficiles à réaliser du fait de l'auto-anticorps. La présence d'un éventuel allo-anticorps devra être recherchée et devra impérativement être prise en compte lors des transfusions. L'oxygénothérapie nasale fait également partie du traitement symptomatique

1. Traitement des AHAI avec auto-anticorps réagissant à chaud

- a) **La corticothérapie** (prednisone) à la posologie de 1 à 2 mg/kg est le traitement de première ligne. L'utilisation de bolus de corticoïdes (méthyprednisolone : 15 mg/kg/j pendant deux jours) permet parfois l'amélioration des formes graves avec anémie sévère mais n'a pas été évaluée dans des études cliniques prospectives [16].

La corticothérapie entraîne une réponse dans 80% des cas en 3 semaines. Une réponse complète (RC) est définie par un taux d'hémoglobine supérieur à 12g/100 ml et un TCD négatif. Une réponse partielle (RP) est définie par un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/100 ml sans signe d'hémolyse mais avec un TCD qui reste positif. La corticothérapie doit être maintenue pendant une durée d'au moins 6 mois. Dès la réascension du chiffre d'hémoglobine, qui s'amorce d'ordinaire entre 1 et 2 semaines après le début du traitement, la corticothérapie peut être diminuée progressivement par paliers successifs de 10 mg tous les 10 à 15 jours jusqu'à 30 mg/j. Après normalisation du chiffre d'hémoglobine et des paramètres d'hémolyse, la corticothérapie est diminuée d'environ 5 mg tous les 2 semaines jusqu'à 15 mg/j puis arrêtée progressivement sur une durée d'au moins deux mois. La négatation du TCD peut être très tardive. La corticodépendance est observée dans 40% des cas et dans 15 à 20% des cas le sevrage et/ou la diminution de la corticothérapie en dessous de 10 à 15 mg/j de prednisone à partir du sixième mois restent impossibles.

Bien entendu, une supplémentation vitaminique en acide folique (5mg/j) et un traitement symptomatique accompagnant la corticothérapie prolongée doivent être associés (régime

peu salé, peu sucré, bisphosphonate, supplémentation calcique et vitamine D). Un traitement prophylactique de la pneumocystose par Bactrim® est conseillé.

b) La splénectomie est envisagée en cas d'échec de la corticothérapie (corticorésistance) ou en cas de corticodépendance. Une RC est obtenue dans 50 à 75% des cas si l'AHAI est idiopathique. La splénectomie doit être précédée dans les 15 jours par une vaccination anti-pneumococcique et anti-haemophilus et doit être suivie d'une pénicillinothérapie prophylactique.

c) Le danazol à la dose de 600 mg/j peut permettre de diminuer la posologie de la corticothérapie et éventuellement en favoriser le sevrage en cas de corticodépendance.

d) Les anticorps anti-CD20 (rituximab)

L'utilisation du rituximab (375 mg/m², 4 doses à 1 semaine d'intervalle) dans les AHAIs est récente et surtout rapportée chez l'enfant dans les formes réfractaires [17]. Ce traitement permet d'obtenir des rémissions complètes de l'AHAI même si la durée de rémission est variable. L'intérêt du rituximab est l'absence de cytopénie et le moindre risque infectieux.

Une étude récente chez l'adulte suggère que le rituximab à la même posologie peut avoir un intérêt en cas de corticorésistance ou dépendance et qu'il existe des réticences ou une contre-indication à la splénectomie, avec un taux de réponse de 93% et une réponse durable dans 72% des cas avec un recul médian de plus de 20 mois [18]. De nombreuses autres études suggèrent également l'intérêt du rituximab comme alternative à la splénectomie ou comme traitement permettant de retarder celle-ci ou le recours aux immunosuppresseurs avec un taux de réponse supérieur à 50% et une durée de réponse supérieure à 2 ans [19].

De plus, en cas d'association de l'AHAI à une maladie autoimmune ou à une hémopathie lymphoïde B, le traitement de fond de la maladie peut également faire appel au rituximab en alternative à la splénectomie [6, 19]. En cas d'échec du rituximab devant une AHAIs associée à une leucémie lymphoïde chronique, un traitement par l'anticorps monoclonal anti-CD52 (alemtuzumab) peut être discuté.

e) Les immunosuppresseurs (azathioprine : 2 mg/kg/j, cyclophosphamide : 1,5 mg/kg/j, ciclosporine, mycophénolate mofetil) permettent d'obtenir 40 à 50% de réponses. La place des doses élevées de cyclophosphamide (50 mg/kg/j sur trois jours) dans les formes très graves et résistantes à la corticothérapie [20] n'est pas définie en raison de l'absence d'études cliniques prospectives.

f) Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses à forte posologie n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. L'efficacité rapportée dans la littérature semble faible (taux de réponse inférieur à 15 à 20%).

g) Les échanges plasmatiques n'ont pas de place définie du fait de l'absence d'études comparatives.

2. Traitement des AHAIs avec auto-anticorps réagissant à froid

L'évolution des AHAI avec agglutinines froides aiguës (d'origine infectieuse) est souvent favorable avec régression spontanée. Le syndrome hémolytique de la maladie chronique des agglutinines froides doit être traité de façon symptomatique (port de gants, de chaussettes, éviter au maximum l'exposition au froid, considérer si possible le séjour dans des régions plus chaudes pendant les mois d'hiver).

- a) **La transfusion de concentrés érythrocytaires**, qui peut être nécessaire en cas d'anémie mal tolérée, est effectuée avec des concentrés réchauffés.
- b) **Les échanges plasmatiques** permettent en situation aiguë de faire régresser transitoirement les symptômes hémolytiques et vasculaires surtout en cas de phénomènes nécrotiques.
- c) Les traitements par **corticoïdes, splénectomie, agents alkylants, analogues des purines** sont peu ou pas efficaces.
- d) **Le rituximab** (375 mg/m², 4 doses à 1 semaine d'intervalle) a donné des résultats encourageants avec plus de 60% de réponses dans deux études prospectives limitées à 27 et à 20 malades présentant une maladie chronique des agglutinines froides idiopathique [21, 22]. Ces données sont confirmées par d'autres études plus récentes avec des durées de réponse supérieures à 18 mois. L'intérêt d'un traitement d'entretien par le rituximab a été suggéré [19]. Enfin des études de phase 2 sont en cours incluant le rituximab et la fludarabine avec des taux de réponse très prometteurs. Bien entendu, le rituximab en association avec la chimiothérapie est indiqué s'il existe un syndrome lymphoprolifératif B associé.

REFERENCES

1. Gautier E, Homberg JC. Anémies hémolytiques autoimmunes, in Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F. Hématologie, ed. Ellipses, Paris. 1994; Tome 1:391-406.
2. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1992;29:3-12.
3. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258-71.
4. Habibi B. [Autoimmune hemolytic anemia]. *Pathol Biol (Paris)* 1988;36:1151-71.
5. Le Pennec PY, Rouger P. [Immunologic hemolytic anemia. From autoimmunity to anti-medication immunization]. *Transfus Clin Biol* 1995;2:123-33.
6. Coombs RR. Historical note: past, present and future of the antiglobulin test. *Vox Sang* 1998;74:67-73.
7. Wright MS, Smith LA. Laboratory investigation of autoimmune hemolytic anemias. *Clin Lab Sci* 1999;12:119-22.
8. American Association of Blood Bank. Red cells antigen-antibody reactions and their detection, in *Technical Manual*. 13th ed. Bethesda, ed. American Association of Blood Bank ed, 1999: 251-68.

9. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with negative routine serology. *Semin Hematol* 2005;42:156-64.
10. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, Booth JR, Hook V. IgA red cell autoantibodies and autoimmune hemolysis. *Transfusion* 1997;37:175-81.
11. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, *et al.* Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* 2000;95:2786-92.
12. Garratty G, Arndt PA. An update on drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology* 2007;23:105-19.
13. Rosse W, Bussel J, Ortel T. Challenges in managing autoimmune disease. Education program of Am Soc Hematol. *Blood* 1997;90:92-19.
14. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42:131-6.
15. Jefferies LC. Transfusion therapy in autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:1087-104.
16. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev* 2008;22:17-31.
17. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, *et al.* Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003;101:3857-61.
18. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, Bonnotte B, Fain O, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol* 2009;84:153-7.
19. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008;141:149-69.
20. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002;100:704-6.
21. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, *et al.* Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103:2925-8.
22. Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, *et al.* Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 2006;47:253-60.