

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Anémies Hémolytiques Auto-Immunes de l'adulte

Juillet 2024

**Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte (CeReCAI) du
CHU Henri Mondor de Créteil (coordonnateur Pr B. Godeau)
sous l'égide de la filière de santé Maladies Rares MARIH**

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Evaluation initiale	3
2. Éléments du diagnostic	4
3. Classification des AHAI	6
4. Prise en charge des AHAI	6
4.1 AHAI à auto-Ac « chauds »	6
4.2 AHAI à auto-Ac « froids »	7
5. Grossesse et AHAI	8
6. Suivi	8
7. Informations utiles	9

Synthèse à destination du médecin traitant

Les cytopénies auto-immunes chroniques constituent un groupe de maladies hématologiques dont le point commun est la diminution de la durée de vie et du nombre d'une ou de plusieurs catégories d'éléments figurés du sang (= polynucléaires neutrophiles, hématies et/ou plaquettes) par divers mécanismes impliquant notamment la présence d'auto-anticorps (Ac.) entraînant la diminution de leur durée de vie dans le sang périphérique.

Ce PNDS concerne **l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) de l'adulte.**

L'AHAJ se caractérise par une **diminution de la durée de vie des hématies (définissant l'hémolyse) liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes de la membrane érythrocytaire** entraînant leur destruction accélérée. Il s'agit d'un événement rare dont l'incidence annuelle est estimée à environ 2/100 000 habitants en France (Maquet J et al. 2021). L'incidence augmente grandement après 65 ans. On observe une discrète prédominance féminine avant l'âge de 65 ans et plutôt une prédominance masculine au-delà de cette tranche d'âge. Chez l'adulte, l'âge médian au diagnostic d'AHAJ est de 58 ans pour les AHAJ à anticorps (Ac.) « chauds » et de 67 ans pour la maladie des agglutinines froides (MAF) (Hansen JL et al. 2020 ; Berentsen S. et al. 2020). **L'AHAJ peut engager le pronostic vital** avec une mortalité globale, toutes causes confondues, pouvant aller jusqu'à 15% à 20% à 1 an dans les cohortes populationnelles rapportées dans la littérature. Les patients ont notamment un risque accru notoire **d'infections sévères et de thromboses** veineuses par rapport à la population générale. Une étude récente a également montré que les patients adultes atteints d'AHAJ avaient un risque accru d'accident vasculaire cérébral ischémique (Hansen DL et al., 2023)

1. Evaluation initiale

La prise en charge d'une AHAJ relève d'une prise en charge spécialisée hospitalière en lien étroit avec le médecin généraliste référent du patient. Elle implique les acteurs de santé suivants :

- le médecin traitant référent du patient ;
- les spécialistes internistes, immunologistes et/ou hématologues. Dans les cas difficiles, le médecin généraliste comme le spécialiste peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence et/ou au centre de référence régional sur les cytopénies auto-immunes de l'adulte (voir carte en annexe) ;
- parfois un(e) psychologue en fonction de l'impact psychologique de la maladie sur le patient.

Le but de ce chapitre est d'aider le médecin généraliste quant aux aspects suivants :

- **Savoir évoquer et diagnostiquer une anémie hémolytique auto-immune** par des tests appropriés;
- **Écarter les principales autres causes d'hémolyse;**
- Connaître les **principaux traitements utilisés dans l'AHAJ**, leurs complications éventuelles et les mesures préventives qu'ils impliquent.

2. Éléments du diagnostic

Il existe sur le plan des **manifestations cliniques, deux modes de présentation (non mutuellement exclusifs) de l'AHAI** (Tableau 1) :

En cas d'**hémolyse intra-vasculaire prédominante**, elle peut se révéler par un « syndrome anémique » franc et brutal associant une asthénie intense, des palpitations, une dyspnée d'effort, une pâleur généralisée et des urines foncées de coloration « rouge porto » (du fait d'une hémoglobinurie). A noter que dans ce contexte, la bandelette urinaire détecte la présence de « sang » (elle détecte en fait la présence de globine) mais il s'agit d'un faux positif pouvant faire penser à tort à une hématurie macroscopique et faire errer le diagnostic. Un ECBU doit être systématiquement réalisé ce qui permet d'infirmer le diagnostic d'hématurie.

Lorsque l'**hémolyse est intra-tissulaire** (souvent qualifiée « d'extra-vasculaire ») l'AHAI se révèle habituellement sur un mode subaigu et moins bruyant, avec un syndrome anémique moins marqué et d'aggravation progressive, un subictère conjonctival ± une splénomégalie modérée (≤ 16 cm) lorsque l'hémolyse est de siège splénique. Dans ce contexte, la coloration des urines, bien que parfois légèrement foncée du fait de l'ictère à bilirubine libre, est proche de la normale. En cas d'AHAI à Ac « froids » (cf. Tableau 1), et notamment de maladie des agglutinines froides (MAF), des **troubles microcirculatoires à type d'acrocyanose au froid** peuvent être au premier plan et révéler l'AHAI. Ils se manifestent par une coloration bleutée des extrémités (doigts, orteils, nez, oreilles) et dans de rares cas peuvent aller jusqu'à des phénomènes de nécrose ischémique. Ces troubles microcirculatoires sont la conséquence d'une agglutination des hématies dans la microcirculation distale et leur sévérité n'est pas corrélée à l'intensité de l'hémolyse et à la profondeur de l'anémie.

Sur le plan biologique, une AHAI doit être évoquée en présence d'une anémie d'intensité variable ayant les caractéristiques suivantes (cf. Tableau 2) :

- **Normo ou le plus souvent macrocytaire** (VGM > 98 fl) du fait de la réticulocytose (il s'agit d'une « fausse macrocytose »).
- **Régénérative**, définie par un taux de réticulocytes > 120 Giga/L.
- De type **hémolytique**, avec une augmentation de la **bilirubine « libre »** ou non conjuguée (sensibilité de 70-80%) et/ou du taux de **LDH** ($\sim 80\%$ des cas au diagnostic), associée quasi constamment à une diminution du taux d'haptoglobine, principale protéine de transport de l'**hémoglobine libre** (sensibilité proche de 100% en l'absence d'inflammation) (Genty I *et al.* 2002). 11
- De l'absence d'arguments sur le **frottis sanguin** pour une autre cause d'hémolyse constitutionnelle ou acquise.

La nature auto-immune de l'hémolyse est confirmée par la positivité **test direct à l'anti-globuline** (à faire avant toute transfusion), dont la positivité authentifie la présence d'Ac et/ou de dépôts de fractions du complément à la surface des globules rouges, et confirme le diagnostic (**sensibilité = 95%**).

Tableau 1 : Modes de présentations **cliniques** d'une AHAI

	Hémolyse intra-tissulaire (foie*, rate)	Hémolyse intravasculaire
Mode de début	Subaigu	Brutal
Intensité du syndrome anémique	+ à ++	+++
Ictère	+	Retardé
Splénomégalie*	+	-
Douleurs lombaires	-	++
Fièvre +/- frissons	-	+
Urines « rouge porto »	-	++

*Dans la MAF l'hémolyse est essentiellement intratissulaire mais de siège intrahépatique d'où l'absence de splénomégalie en l'absence de lymphome sous-jacent.

Tableau 2 : Caractéristiques **biologiques** distinctes d'une AHAI en fonction du siège prédominant de l'hémolyse.

	Hémolyse intra-tissulaire	Hémolyse intravasculaire
Bilirubine libre	Elévation précoce	Elévation retardée
LDH élevées	+ à ++	++ à +++
Haptoglobine	Basse ou effondrée	Effondrée
Hémoglobinémie/urie*	Absente	+ à ++
Insuffisance rénale	Absente	+ à ++

*Peut être interprétée à tort comme une hématurie sur la bandelette urinaire (détection de globine) => Nécessité de réaliser un ECBU pour éliminer une hématurie macroscopique.

Lorsqu'une anémie hémolytique présumée acquise est authentifiée, **un avis spécialisé (hématologue ou interniste) doit être rapidement obtenu** et une hospitalisation envisagée en urgence en cas d'anémie sévère (Hb < 8 g/dl) et/ou mal tolérée. Même lorsque l'hémoglobine est supérieure à ce seuil, une aggravation brutale pouvant mettre en jeu le pronostic vital est possible et une démarche diagnostique spécialisée doit être mise en route sans délai.

3. Classification des AHAI

Selon les caractéristiques immuno-chimiques de l'auto-anticorps (spécificité et « optimum thermique » de l'auto-anticorps), on distingue principalement **2 types d'AHAI** :

a) Les **AHAI à auto-anticorps dits « chauds »**, liées à la présence d'un autoanticorps dont l'activité hémolytique maximale (ou « optimum thermique ») s'exerce à des températures proches de la température corporelle physiologique de 37°C. Elles représentent **environ 70% de l'ensemble des AHAI** de l'adulte et sont **dans la moitié des cas associées à une maladie sous-jacente** (cf Tableau 4). Il peut s'agir avant tout d'un déficit immunitaire ou d'un lupus systémique chez les adultes jeunes et surtout d'hémopathies lymphoïdes souvent de bas grade chez les sujets plus âgés. Plus rarement, des anémies hémolytiques immunologiques peuvent être induites par des médicaments (principalement des antibiotiques ; cf. annexe), résolutives après l'arrêt du médicament. Il est donc important devant la découverte d'une AHAI de s'assurer de l'absence d'introduction / de prise récente d'un nouveau médicament potentiellement imputable.

Lorsque l'AHAI s'associe, de façon simultanée, ou dissociée dans le temps, à une thrombopénie et/ou une neutropénie auto-immunes, cela définit ce qu'on appelle le **syndrome d'Evans**. Il s'agit d'une affection particulièrement rare, le plus souvent elle-même associée à une maladie sous-jacente (lupus, déficit immunitaire, lymphome...).

b) Les **AHAI à Ac « froids »**, dues à la présence d'Ac appelés « **agglutinines froides** » dont l'activité hémolytique s'exerce à des températures < 30°C avec un optimum thermique à 4°C. Celles-ci peuvent être soit d'évolution aiguë et transitoire, notamment lorsqu'elles sont d'origine post-infectieuse (infection à mycoplasme, mononucléose infectieuse), soit d'évolution chronique chez le sujet de 50 ans et plus, correspondant alors à ce que l'on appelle « **la maladie des agglutinines froides** » (**MAF**). Cette dernière est associée dans la majorité des cas (90%) à une gammopathie monoclonale de type IgM kappa ayant une activité Ac anti-globule rouge de type « agglutinine froide » (AF) et s'apparente à une hémopathie lymphoïde B clonale indolente/de bas grade. 13

4. Prise en charge des AHAI

La prise en charge d'un patient atteint d'AHAI est **une urgence sachant que le pronostic vital peut parfois être mis en jeu**, notamment en cas d'installation brutale et d'aggravation rapide et/ou d'anémie profonde (≤ 6 g/dL). Elle nécessite un **contact rapide** entre le médecin traitant et le médecin spécialiste (hématologue ou interniste) référent.

4.1 AHAI à auto-Ac « chauds »

4.1.1 Les mesures symptomatiques

- La nécessité de recourir à des transfusions de concentrés érythrocytaires est à discuter en fonction de la tolérance clinique, de l'existence de comorbidités cardio-vasculaires, de la rapidité et/ou de la profondeur de l'anémie, et ce même si le rendement transfusionnel attendu est inconstant et de courte durée, les hématies transfusées étant en règle générale également ciblées par les auto-Ac du patient receveur. Les formes sévères d'AHAI requièrent une prise en charge hospitalière urgente en milieu spécialisé et parfois en unité de soins continus.
- Chez l'adulte, une prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse par **héparine de bas poids moléculaire** (HBPM) est vivement recommandée en période d'hémolyse aiguë en particulier chez le patient hospitalisé compte tenu du risque accru de thrombose dans ce contexte (grade C).

- Un traitement substitutif par **acide folique** doit être entrepris afin de prévenir l'apparition à terme d'une carence en folates secondaire à l'activation de l'érythropoïèse.
- En cas de réticulocytose inadaptée, un traitement par érythropoïétine (EPO) recombinante (hors AMM) peut aider à passer un cap difficile.

Le **traitement de 1ère ligne** repose, sur la base de données en grande partie empiriques (grade B/C), sur la **corticothérapie par voie générale**, administrée initialement à forte dose (1 mg/kg/j d'équivalent prednisone chez l'adulte) pendant au moins 3 à 4 semaines, délai souvent nécessaire pour interrompre le processus d'hémolyse et entraîner la correction au moins partielle de l'anémie. Une fois la « rémission » obtenue, la corticothérapie doit être diminuée de façon progressive sur plusieurs semaines jusqu'à la dose minimale efficace, et ce pour une durée totale de traitement de **3 à 6 mois maximum (au moins 3 mois après la normalisation du taux d'hémoglobine et des paramètres d'hémolyse)**. Les mesures habituelles associées à la corticothérapie (règles hygiéno-diététiques, prévention de l'ostéoporose...) doivent bien sûr être entreprises et le traitement ne doit pas être arrêté de façon brutale. 14 En cas de « cortico-résistance » (persistance de l'anémie et d'une hémolyse active avec besoins transfusionnels après au moins 2 semaines de traitement) ou de « cortico-dépendance » (définie ci-après), ou d'emblée dans les formes graves mettant en jeu le pronostic vital ou lorsqu'il existe des comorbidités majorant les risques de mauvaise tolérance d'une corticothérapie prolongée d'autres traitements à visée « d'épargne cortisonique » doivent être envisagés parmi lesquels (**par ordre de priorité décroissante**) :

- **le rituximab (hors AMM, grade A)** dont le taux de réponse est de 75% à 1 an lorsqu'il est utilisé en 2ème ligne (Birgens et al. 2013 ; Michel et al. 2017) ;
- **un immunosuppresseur** (azathioprine (AMM), mycophénolate mofetil, ciclosporine...) ;
- ou encore et désormais plus rarement **la splénectomie**.

Une **prophylaxie de la pneumocystose** par le cotrimoxazole (en l'absence d'intolérance connue) doit être systématique chez les patients recevant une corticothérapie prolongée associée au rituximab. De même, **les vaccinations anti-pneumococque, anti-grippale et contre le SARS-COV2 sont vivement recommandées** chez ces patients. En cas de traitement par le rituximab, elles doivent idéalement être faites 2 semaines avant ou à défaut 6 mois après la 1ère administration.

4.2 AHAI à auto-Ac « froids »

Pour les formes aiguës post-infectieuses de l'adulte, le traitement est purement symptomatique (support transfusionnel si besoin) et l'évolution est généralement spontanément favorable en quelques semaines. L'intérêt de recourir à une « courte » corticothérapie pour réduire la durée d'évolution de l'AHAI est possible mais n'est étayé par aucune étude dans la littérature. En cas d'infection à *Mycoplasma pneumoniae*, il est habituel de prescrire un traitement par macrolides sans que son intérêt sur la durée d'évolution de l'AHAI ne soit prouvé (grade C).

La MAF ne relève pas forcément d'un traitement « spécifique », et implique avant tout **d'éviter autant que possible l'exposition au froid** afin de limiter l'intensité des troubles microcirculatoires à type d'acrocyanose qui peuvent avoir un réel impact sur la qualité de vie. Le traitement symptomatique est équivalent à celui des AHAI à Ac chauds en dehors du fait que les concentrés érythrocytaires doivent être transfusés à l'aide d'un « réchauffeur ». En cas **de chirurgie programmée, et en particulier de chirurgie cardiaque sous CEC, l'anesthésiste doit être informé** du contexte compte tenu du risque important d'agglutination et d'hémolyse afin de veiller à ce que la salle d'opération soit bien réchauffée

Chez les patients ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl, le recours à un traitement est licite. Le **recours aux corticoïdes doit être évité ou tout au moins limité dans le temps**, sachant que **seuls 15 à 20%** des patients sont susceptibles de répondre à la corticothérapie. En cas d'anémie mal tolérée, le patient peut être transfusé avec des concentrés érythrocytaires

réchauffés à 37°C à l'aide d'un « réchauffeur ». Il existe dans la littérature quelques données, pour la plupart rétrospectives, montrant que le recours ponctuel à un agent stimulant l'érythropoïèse (Epo recombinante par voie sous-cutanée) à forte dose (hors AMM, grade C) peut permettre une épargne transfusionnelle en cas de poussées intermittentes d'anémie en particulier chez les patients ayant une réticulocytose inadaptée. Dans les formes avec une anémie significative (hémoglobine <10 g/dl) et persistante, un traitement par rituximab (hors AMM, grade B/C) à doses classiques (4 injections hebdomadaires à 375 mg/m² pendant 4 semaines) en monothérapie ou, pour les patients non comorbides, en association à une chimiothérapie par **bendamustine** (grade B), est habituellement proposé mais cela relève d'un avis spécialisé hospitalier.

L'inhibition de l'activation de la voie classique du complément directement responsable de l'hémolyse est une **voie thérapeutique en plein essor** et le sutimlimab (inhibiteur du C1) a obtenu une AMM européenne dans cette indication après que des résultats probants aient été montrés dans 2 études prospectives dont l'une randomisée en double aveugle versus placebo (Roth et al. 2021 et 2022). S'agissant d'un traitement suspensif par voie intraveineuse et couteux ayant reçu une ASMR5 en France, son utilisation devra relever d'un avis spécialisé au cas par cas (centre de référence ou de compétence).

Les patients sous inhibiteurs du complément (sutimlimab ou autre traitement en développement) sont à risque accru d'infection à germes encapsulés (méningocoque notamment). Il est par conséquent primordial de s'assurer d'un **programme vaccinal complet contre le pneumocoque, le méningocoque et l'haemophilus**. Tout épisode fébrile survenant sous ce type de traitement doit être considéré comme une infection à germes encapsulés jusqu'à preuve du contraire et **traité immédiatement** par une antibiothérapie adaptée.

5. Grossesse et AHAI

La prise en charge d'une patiente ayant une AHAI en cours de grossesse relève d'une collaboration étroite entre le gynécologue-obstétricien, le médecin hématologue ou interniste référent, et le pédiatre en néonatalogie. Dans le cas d'une AHAI à Ac chauds, une grossesse ne peut être envisagée que si l'AHAI est en rémission sans traitement ou à défaut si l'hémolyse est bien contrôlée sous couvert d'une faible corticothérapie (≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone). En cours de grossesse, le maintien d'un taux d'hémoglobine $\geq 9-10$ g/dl est conseillé. Le risque d'anémie hémolytique transitoire chez le nouveau-né à la naissance est supposé faible mais une hémolyse devra être systématiquement recherchée à la naissance. La grossesse est une période à risque d'aggravation de l'AHAI chez la mère (cf. paragraphe dédié)

6. Suivi

Des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement afin de :

- **Préciser l'évolutivité de la maladie** (rémission ou à l'inverse aggravation/progression/rechute) et l'apparition éventuelle d'autres anomalies immunologiques (autres cytopénies).
- Ne pas méconnaître la survenue d'une maladie associée à l'AHAI non présente au moment du diagnostic (examen régulier à la recherche d'adénopathies superficielles et/ou d'une splénomégalie de taille disproportionnée par rapport au niveau de l'hémolyse).
- Limiter et prendre en charge précocement les complications liées à la maladie et/ou aux traitements (hypogammaglobulinémie secondaire, infections, thromboses, diabète cortico-induit).

- Limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions personnelles, familiales, sociales et/ou professionnelles. Incidence du régime et/ou de la prise de poids possible sous corticothérapie sur la qualité de vie au quotidien du patient.

Ce **suivi est multidisciplinaire** et coordonné par un médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue), en lien avec le médecin généraliste référent, les centres de compétence régionaux ou le centre de référence national adulte pour les cas les plus difficiles. Le médecin spécialiste remet au patient une carte « maladies rares » avec les coordonnées du centre.

Entre les visites auprès du spécialiste référent, le **médecin généraliste a un rôle important**. Il met en place, dans le cadre de la relation médecin-malade, une éducation thérapeutique intégrée aux soins du patient avec pour objectifs : de reconnaître les symptômes de rechute ; **de ne jamais interrompre le traitement brutalement ou encore de s'adonner à des escalades thérapeutiques déraisonnables** ; de respecter les règles hygiéno-diététiques ; de faire en sorte que le patient porte sa carte de groupe sanguin sur lui et qu'il soit bien **à jour de ses vaccinations (notamment contre la grippe saisonnière, le SARS-COV2 et le pneumocoque)** et qu'il puisse bénéficier **de la mise en route en urgence d'une antibiothérapie en cas de syndrome fébrile pour les patients splénectomisés** (cf paragraphe dédié aux mesures associées). Il met en place le cas échéant une prise en charge psychologique, peut orienter vers des associations de patients. Il traite les éventuelles maladies intercurrentes et/ou les effets indésirables des traitements de l'AHAI, s'assure de la bonne adhérence du patient à son traitement. Le médecin généraliste a également un rôle important de conseil dans le cas où il est proposé au patient de participer un essai thérapeutique testant l'efficacité et la tolérance d'un traitement innovant

7. Informations utiles

Tableau ci-dessous

• **Informations utiles destinées aux professionnels de santé**

	Centre de Référence www.cerecai.fr des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte
	MARIH, filière de santé www.marih.fr Maladies Rares Immuno-Hématologiques
	Liste des Centres de Annexe 1 référence et de compétences de la filière MARIH
	FAI ² R, Filière de santé www.fai2r.org des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares
	Orphanet www.orpha.net

• **Informations utiles destinées aux patients**

	Association pour la www.o-cyto.org recherche contre les maladies auto-immunes du sang O Cyto
	Alliance maladies www.alliance-maladies-rares.org rares
	EURORDIS. www.eurordis.org Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares