



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DUREE

Anémies hémolytiques auto-immunes

Protocole national de diagnostic et de soins

Octobre 2009

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Liste des abréviations	2
Synthèse médecin généraliste	3
Introduction	7
1. Évaluation initiale	9
2. Prise en charge thérapeutique	17
3. Suivi	25
Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce guide	27
Annexe 2. Mesures entourant une éventuelle splénectomie	29
Annexe 3. Références	31

Mise à jour des PNDS / ALD

Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les anémies hémolytiques auto-immunes a été élaboré par le centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BOM	Biopsie ostéomédullaire
CEREVANCE	Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
EBV	Epstein-Barr virus
Hb	Hémoglobine
HBV	Virus de l'hépatite B
HCV	Virus de l'hépatite C
IF	Immunofluorescence
IgG	Immunoglobulines G
IgA	Immunoglobulines A
IgM	Immunoglobulines M
IgIV	Immunoglobulines Intraveineuses
IV	Intraveineux
LDH	Lactate déshydrogénase
LES	Lupus érythémateux systémique
LGL	Grands lymphocytes à grains (« Large granular lymphocytes »)
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MAF	Maladie des agglutinines froides
PN	Polynucléaires neutrophiles
PSL	Produits sanguins labiles
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
RC	Rémission/réponse complète
RP	Rémission/réponse partielle
SFH	Société française d'hématologie
SHIP	Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique
TCA	Temps de céphaline activée
TP	Temps de prothrombine
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse médecin généraliste

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDP) Cytopénies auto-immunes chroniques, disponible sur le site www.has-sante.fr.

Les cytopénies auto-immunes chroniques constituent un groupe de maladies hématologiques dont le point commun est la diminution d'une ou de plusieurs catégories d'éléments figurés du sang (= globules blancs, globules rouges et/ou plaquettes) par un mécanisme en partie lié à la présence d'auto-anticorps.

Ce PNDP concerne l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI).

1. Évaluation initiale

Les AHAI relèvent d'une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

Elles impliquent les acteurs de santé suivants :

- le médecin traitant ;
- les spécialistes : hématologues d'adultes ou pédiatres, médecins internistes ;
- dans les cas difficiles, le médecin traitant et le spécialiste peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence et/ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes.

Les objectifs de l'évaluation initiale sont :

- de diagnostiquer l'anémie hémolytique auto-immune par des tests appropriés ;
- d'écartier les diagnostics différentiels ;
- de guider les indications thérapeutiques.

Une AHAI doit être évoquée en présence d'une anémie d'intensité variable ayant les caractéristiques suivantes :

- normo ou le plus souvent macrocytaire (du fait de la réticulocytose) ;
- régénérative (réticulocytes $> 120 \times 10^9/L$) ;
- de type hémolytique avec, sur le plan clinique, la présence d'un ictère (inconstant) et/ou d'urines foncées et, sur le plan biologique, l'augmentation de la bilirubine « libre » ou non conjuguée (sensibilité de 70 %-80 %) et du taux des LDH (sensibilité de 80 %) et/ou diminution de l'haptoglobine (sensibilité proche de 100 % en l'absence d'inflammation) ;

- la nature auto-immune de l'hémolyse est confirmée par la positivité du test de Coombs direct, encore appelé test direct à l'anti-globuline. Selon les caractéristiques immuno-chimiques de l'auto-anticorps (spécificité et « optimum thermique »), on distingue principalement 2 types d'AHAI :
 - les anémies à auto-anticorps « chauds » (test de Coombs direct de type IgG ou IgG + complément) qui représentent environ 70 % de l'ensemble des AHAI et qui sont, dans la moitié des cas, des anémies associées (ou AHAI « secondaires ») à une maladie sous-jacente : lupus systémique, le plus souvent chez les sujets jeunes, hémopathies lymphoïdes souvent de bas grade chez les sujets plus âgés (lymphomes non hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique),
 - les AHAI à anticorps « froids » avec un test de Coombs direct de type complément (C3d) isolé. Celles-ci peuvent être soit d'évolution aiguë et transitoire, notamment lorsqu'elles sont d'origine postinfectieuse (infection à mycoplasme, mononucléose infectieuse), soit d'évolution chronique correspondant alors à la « maladie chronique des agglutinines froides » (MAF). Cette dernière s'observe presque exclusivement chez l'adulte de plus de 55 ans et est associée, dans la majorité des cas, à une gammopathie monoclonale de classe IgM kappa ayant une activité anticorps antihématie.

2. Traitement des AHAI

La prise en charge d'un patient atteint d'AHAI se fait souvent dans une relative urgence avec parfois la mise en jeu du pronostic vital en cas d'installation brutale avec anémie profonde ($\leq 5\text{g/dL}$). Elle nécessite un contact rapide entre le médecin traitant et le médecin spécialiste (hématologiste ou interniste). Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le médecin spécialiste pourront avoir recours au réseau régional de centres de compétence et/ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes.

Les objectifs prioritaires du traitement sont les suivants :

- interrompre le plus rapidement possible le processus d'hémolyse ;
- limiter les effets indésirables et/ou les séquelles liés aux traitements.

Principes du traitement des anémies hémolytiques auto-immunes

L'information et l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique.

- **Le traitement des AHAI à auto-anticorps « chauds »** repose empiriquement sur la corticothérapie administrée initialement à forte dose (1 à 2 mg/kg/j selon l'âge) pendant au moins 4 semaines, délai

souvent nécessaire pour interrompre le processus d'hémolyse et la régression au moins partielle de l'anémie. Une fois la « rémission » obtenue, la corticothérapie est diminuée progressivement sur plusieurs mois, voire années. Un traitement substitutif par des folates (vitamine B9) doit être systématiquement associé. En cas de « cortico-résistance » (persistance de l'anémie et de l'hémolyse active après au moins 4 semaines de traitement) ou de « cortico-dépendance » (récidive de l'anémie hémolytique lors de la décroissance de la corticothérapie), d'autres traitements doivent être envisagés. Parmi ceux-ci, on peut recourir à la splénectomie, à des immunosuppresseurs ou encore au rituximab, dont les indications respectives sont mal codifiées et non consensuelles.

Les transfusions de concentrés érythrocytaires ont peu de place dans ce type d'hémolyse, car les hématies transfusées sont en règle générale rapidement détruites par l'auto-anticorps (qui n'a pas de sélectivité pour un groupe érythrocytaire précis). Le recours à une transfusion est toutefois légitime en cas d'anémie très sévère engendrant des signes d'hypoxie encéphalique ou myocardique : ces formes requièrent une prise en charge hospitalière urgente, en milieu spécialisé si possible.

- **La MAF** ne relève le plus souvent chez l'adulte d'aucun traitement médicamenteux « spécifique », et implique avant tout d'éviter l'exposition au froid et, à défaut, de se protéger de manière adéquate. La splénectomie et les corticoïdes sont notoirement inefficaces et n'ont pas leur place dans ce contexte. En cas d'anémie mal tolérée, le patient peut être transfusé avec des concentrés érythrocytaires réchauffés à 37°C. Dans les formes les plus sévères, un traitement de chlorambucil (utilisation hors AMM) ou de rituximab (hors AMM-Protocole thérapeutique temporaire) peut se discuter. Dans les formes pédiatriques ou de l'adulte jeune, souvent aiguës et postinfectieuses, un traitement antibiotique peut être indiqué en cas d'infection bactérienne (mycoplasme) bien que son efficacité sur la durée d'évolution de l'hémolyse n'ait pas été démontrée.

Grossesse et AHAI

Dans le cas d'une AHAI à anticorps chauds, une grossesse ne peut être envisagée que si l'AHAI est en rémission sans traitement ou, à défaut, que l'hémolyse est bien contrôlée sous couvert d'une faible corticothérapie (≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone). Une patiente ayant une AHAI en cours de grossesse relève d'une prise en charge spécialisée et d'une collaboration étroite entre le gynécologue-obstétricien et le médecin hématologiste ou interniste référent.

3. 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) ;
- dépister et prendre en charge précocement les échecs du traitement et les éventuelles rechutes ;
- limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées à la maladie et/ou aux traitements ;
- limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales, sociales, scolaires et/ou professionnelles.

Ce suivi est multidisciplinaire et coordonné par un médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologiste d'adultes ou pédiatre), en lien avec le médecin généraliste et les centres de compétence régionaux ou le centre de référence national pour les cas les plus difficiles, les correspondants hospitaliers de différentes spécialités, et se fait avec l'aide de différentes professions paramédicales et médico-sociales.

Entre les visites auprès du spécialiste, le médecin généraliste traite les éventuelles maladies intercurrentes et/ou les effets indésirables des traitements de l'AHAI, en collaboration étroite avec le médecin spécialiste ou le médecin du centre de référence et/ou de compétence.

La possibilité d'une rechute doit être évoquée devant la réapparition de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques présentes lors du diagnostic ou devant l'apparition d'autres signes pouvant témoigner d'une nouvelle atteinte.

4. Informations utiles

- PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de santé: www.has-sante.fr, rubrique ALD ;
- Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE) : <http://www.sfpediatrie.com/fr/groupe-de-specialites/ship.html> ;
- Informations générales : www.orphanet.net (rubrique Cytopénies auto-immunes [terme générique]) ;
- Association française pour le syndrome d'Evans (AFSE) : <http://www.asso-evans.org/>

Introduction

1. Objectif

L'objectif de ce Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD2 : insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques.

Ce PNDS concerne uniquement les patients, enfants ou adultes, atteints d'anémie hémolytique auto-immune.

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer, pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'anémie hémolytique auto-immune, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

2. Méthode

Les sources principales utilisées pour élaborer le guide ont été :

- *Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.* Recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), août 2002 ;
- recommandations de la Société française d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (SHIP) (2006) ;
- documents des sites Internet Orphanet et de la Société française d'hématologie.

La mise en application de ces recommandations dans le PNDS a été discutée et validée par un groupe de travail pluridisciplinaire (**annexe 1**).

3. Généralités sur les AHAI

Les AHAI se caractérisent ~~de fait~~ par une diminution de la durée de vie des hématies définissant l'hémolyse, liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes de la membrane érythrocytaire. Il s'agit d'un événement rare dont la prévalence est estimée à moins de 1/100 000 et l'incidence annuelle est considérée comme 5 à 10 fois moindre que celle du purpura thrombopénique immunologique. Une AHAI peut survenir à tout âge de la vie avec une discrète prédominance féminine.

On distingue essentiellement :

- les anémies hémolytiques à auto-anticorps « chauds » (anticorps qui exercent leur activité hémolytique maximale à des températures proches de 37°C). Le test de Coombs direct (= test direct à l'antiglobuline) est le plus souvent positif de type IgG ou IgG+ complément (C₃) ; il s'agit du type d'AHAI le plus fréquent (environ 75 % des cas) ;
- des anémies hémolytiques à auto-anticorps « froids » (dont l'activité hémolytique s'exerce pour des températures < 37°C et est maximale à + 4°C) : le test de Coombs direct est le plus souvent positif de type complément (C3d) isolé. La recherche d'agglutinines froides est positive à un titre significatif (habituellement ≥ 1/500) ;
- des anémies hémolytiques dites biphasiques (anticorps agglutinant à froid (température inférieure à 37°C) et hémolysant à chaud (température égale à 37°C)).

Le test de Coombs direct est le plus souvent positif de type IgG + complément. Elles sont le plus souvent postinfectieuses et d'évolution spontanément favorable. Leur prise en charge est similaire à celle des AHAI à auto-anticorps « froids ».

Outre cette classification qui repose sur les propriétés immunochimiques des auto-anticorps, on distingue également les AHAI primitives ou « idiopathiques » des AHAI secondaires ou associées à une autre affection sous-jacente.

Anémies hémolytique auto-immunes chroniques

1. Évaluation initiale

1.1 Objectifs

- confirmer le diagnostic d'AHAI ;
- rechercher une maladie sous-jacente ;
- établir un pronostic.

1.2 Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués à titre systématique dans l'évaluation initiale des patients atteints d'AHAI sont :

- le médecin traitant ;
- le médecin interniste ou l'hématologue d'adultes ou pédiatre ;
- dans les cas difficiles, le médecin traitant et le médecin spécialiste pourront faire appel au centre de référence ou au réseau de centres de compétence.

1.3 Examen clinique

Les symptômes sont variables en fonction du type d'hémolyse :

- présentation aiguë et brutale (hémolyse intravasculaire) : fièvre, frissons, douleurs lombaires, ictère, hémoglobinurie (urines foncées) associée à un syndrome anémique marqué (tachycardie, pâleur...) ;
- symptômes d'apparition plus progressive (hémolyse extravasculaire) : syndrome anémique (asthénie, palpitations, dyspnée d'effort...), subictère conjonctival ± ictère cutané, splénomégalie ;
- symptômes propres à l'enfant : vomissements non spécifiques, difficultés d'alimentation.

1.4 Examens paracliniques

1.4.1. Hémogramme avec compte des réticulocytes

Anémie normochrome, régénérative (réticulocytes $> 120\ 000/\text{mm}^3$), le plus souvent discrètement macrocytaire sur les données de l'automate, du fait de l'hyperréticulocytose.

En présence d'agglutinines froides à titre élevé (maladie des agglutinines froides), une agglutination dans le tube peut survenir rendant impossible la détermination du taux d'hémoglobine. En pareil cas, le tube doit être acheminé le plus rapidement possible au laboratoire et transporté à 37°C.

1.4.2. Examen des hématies sur lame (= frottis sanguin)

Le frottis sanguin, qui fournit des informations qualitatives non visibles sur l'automate, est un examen fondamental à réaliser en urgence devant toute hémolyse quelle qu'en soit la cause présumée. Dans le cadre d'une suspicion d'AHAI, il fournit des éléments importants pour le diagnostic positif et différentiel. Au cours des AHAI, il est habituel d'observer une polychromatophilie, une anisocytose et une poïkilocytose.

La présence de sphérocytes, qui témoigne d'une phagocytose incomplète de fragments de membrane des hématies par les macrophages spléniques, n'est pas spécifique de microsphérocytose héréditaire et s'observe dans 30 % à 40 % des AHAI.

La présence de schizocytes (= débris d'hématies fragmentées), oriente en revanche vers une hémolyse mécanique (= micro-angiopathie thrombotique), qui nécessite une prise en charge urgente avec des modalités thérapeutiques différentes de celles de l'AHAI. D'autres causes d'anémie hémolytique constitutionnelle (maladie de membrane, hémoglobinopathie) ou acquise (accès palustre...) peuvent être suspectées ou confirmées grâce au frottis sanguin et permettre d'infirmer le diagnostic d'AHAI.

1.4.3. Examens permettant d'affirmer l'hémolyse

- augmentation de la bilirubine non conjuguée (= bilirubine libre) plasmatique ;
- diminution nette de l'haptoglobine ;
- en cas d'hémolyse intravasculaire marquée, hémoglobinémie et/ou hémoglobinurie.

1.4.4. Confirmation du caractère auto-immun de l'anémie par la réalisation d'un test de Coombs direct (ou test direct à l'antiglobuline)

Test semi-quantitatif dont la positivité signe la présence d'auto-anticorps et/ou de complément fixés à la surface des globules rouges. Sa spécificité (anti-IgG et/ou complément) est déterminée en routine. En cas de suspicion d'AHAI à test de Coombs négatif, la présence d'anticorps de type IgA doit être systématiquement recherchée. En cas de test de Coombs direct de type complément (C3d), une recherche spécifique (+ titrage) d'agglutinines froides doit être réalisée. L'élution peut permettre de définir la spécificité des anticorps vis-à-vis des antigènes de groupes sanguins, mais ce test n'est pas indispensable au diagnostic.

1.5 Recherche d'une cause et/ou maladie associée

Chez l'adulte, il faut différencier les AHAI à auto-anticorps « chauds », où une maladie associée est présente dans 50 % des cas, de la MAF, qui est dans la majorité des cas associée à une immunoglobuline monoclonale IgM kappa témoin d'une hémopathie lymphoïde B de bas grade s'apparentant à une macroglobulinémie de Waldenström.

Chez l'enfant, les AHAI à anticorps chauds sont d'origine postinfectieuse dans 15 % des cas, associées à d'autres marqueurs d'auto-immunité dans 30 % des cas, et apparemment isolées dans 55 % des cas. Les AHAI avec agglutinines froides sont quant à elles le plus souvent postinfectieuses. Les explorations à visée étiologique sont donc conditionnées par le type d'AHAI.

1.5.1. Anémie hémolytique à auto-anticorps « chauds »

Une cause et/ou maladie associée doivent être recherchées systématiquement.

– Médicaments

Tout médicament nouvellement introduit doit être potentiellement suspecté et son arrêt doit être envisagé. Les anémies hémolytiques induites par des médicaments (ceftriaxone, cefotetan, AINS, sulfamides, alpha-méthyl dopa, levodopa, fludarabine..) peuvent relever de mécanismes différents : auto-immun au sens strict (rare), hémolyse due à la présence de complexes immuns, adsorption par les hématies de néo-antigènes d'origine médicamenteuse.

– **Maladies auto-immunes**

Essentiellement chez les sujets jeunes :

- syndrome d'Evans : association simultanée ou dissociée dans le temps d'une anémie hémolytique auto-immune et d'une thrombopénie auto-immune ;
- lupus systémique et syndromes frontières ;
- maladies auto-immunes spécifiques d'organe (thyroïdite auto-immune, hépatite auto-immune, DID...) ;
- autres maladies inflammatoires telles que la rectocolite hémorragique.

– **Hémopathie maligne ou tumeurs solides**

Chez l'adulte, cette association est plus fréquente chez les sujets de plus de 60 ans, l'association d'une AHAI à une pathologie maligne est exceptionnelle chez l'enfant.

Une AHAI à anticorps « chauds » peut précéder la survenue d'une hémopathie ou d'une tumeur solide de plusieurs mois ou années, ce qui implique un suivi et une surveillance prolongés :

- hémopathie lymphoïde de type B essentiellement et, le plus souvent, de bas grade de malignité : leucémie lymphoïde chronique, lymphome de la zone marginale ;
- autres lymphomes malins non hodgkiniens de type B ;
- lymphomes T plus rarement ;
- lymphome de Hodgkin ;
- diverses hémopathies ou tumeurs solides, bénignes ou malignes, peuvent s'associer à une AHAI. En cas de kyste dermoïde de l'ovaire, l'ablation de ce dernier entraîne la guérison de l'hémolyse.

– **Déficits immunitaires primitifs ou acquis**

Une AHAI peut compliquer ou révéler certains déficits immunitaires primitifs, surtout chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte. Chez l'enfant, un déficit immunitaire doit être suspecté et recherché en particulier dans les formes chroniques ou rebelles au traitement, chez l'enfant de moins de 1 an, et/ou en cas de thrombopénie associée (syndrome d'Evans). La révélation de ce déficit immunitaire peut également se faire plusieurs mois ou années après l'AHAI :

- déficit isolé en IgA ou en sous-classes d'IgG ;
- déficit immunitaire de type commun variable (DICV) ;
- syndrome de Wiskott-Aldrich ;
- syndrome auto-immun lymphoprolifératif (ALPS) chez l'enfant en rapport avec un défaut d'apoptose ;
- déficits immunitaires rares propres au jeune enfant (déficit en ADA, syndrome de Di George, syndrome d'hyper IgM, syndrome IPEX, APECED...) ;
- déficit immunitaire acquis, dans les suites d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

– **Entité propre à l'enfant de moins de 2 ans et très rare**

Association d'une AHAI et d'une hépatite à cellules géantes.

Examens utiles au diagnostic étiologique d'une AHAI à auto-anticorps « chauds » :

Maladie recherchée	Examen recommandé	Examen à discuter (en fonction du contexte)
Maladie auto-immune (LES, SAPL)	Anticorps antinucléaires (AAN) et si AAN + recherche d'anti-antigènes nucléaires solubles ou anti-ECT, d'anti-ADN natifs, dosage du complément, recherche d'anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anti-cardiolipides	Fractions du complément C3, C4 et CH50
Hémopathie lymphoïde	Électrophorèse des protéines sériques, Immuno-électrophorèse des protéines sériques (= immunofixation). Scanner thoraco-abdomino-pelvien.	Immunophénotypage des lymphocytes circulants Biopsie ostéo-médullaire, Biopsie ganglionnaire
Tumeurs solides	Scanner thoraco-abdomino-pelvien	
Déficit immunitaire	Dosage pondéral des Ig (IgG, IgA, IgM)	Immunoélectrophorèse des protéines sériques Phénotypage des lymphocytes circulants Autres test spécialisés en cas de suspicion de déficit immunitaire rare chez l'enfant
Infection virale	Sérologies VHC, HIV HBV (pré-thérapeutique car risque de réactivation)	CMV, EBV (si syndrome mononucléosique et/ou contexte évocateur) Parvovirus B19 (si taux de réticulocytes bas)

1.5.2. Anémie hémolytique à auto-anticorps « froids »

- Chez l'adulte, elle est peut être :
 - transitoire d'origine postinfectieuse (*Mycoplasma pneumoniae*, virus EBV...),
 - ou chronique, et alors le plus souvent associée à la présence dans le sérum d'une IgM monoclonale le plus souvent kappa (retrouvée dans environ 80 %-90% des cas) qui entraîne une agglutination des hématies au froid, d'où les manifestations cliniques : syndrome de Raynaud et acrocyanose au froid, hémolyse. La maladie est soit (70 %) associée à une hémopathie lymphoïde de bas grade (maladie de Waldenström ou lymphome lymphocytaire) sous-jacente, soit « idiopathique » ;
- Chez l'enfant, l'AHAI à auto-anticorps « froids » révélée par un test de Coombs positif de type complément, précédée ou accompagnée d'une histoire clinique évocatrice, est le plus souvent postinfectieuse : mycoplasme, EBV, CMV essentiellement.

Les examens utiles au diagnostic étiologique d'une AHAI à auto-anticorps « froids » sont :

Maladie recherchée	Examen recommandé	Examen à discuter (en fonction du contexte)
Hémopathie lymphoïde	Électrophorèse des protéines sériques, Immunoélectrophorèse des protéines sériques, Scanner thoraco-abdomino-pelvien Immunophénotypage des lymphocytes B circulants (en l'absence de contexte infectieux évident)	Biopsie ostéomédullaire Biopsie ganglionnaire
Infections		Sérologie mycoplasme Sérologies VIH, VHC, EBV, CMV PCR EBV, CMV : sang, urines...

1.6 Diagnostic différentiel

Devant une anémie hémolytique, les deux examens utiles dans l'urgence sont, en pratique :

1. **Le test de Coombs direct** (précise la nature auto-immune de l'hémolyse et oriente vers la nature d'auto-anticorps chaud ou froid). Si le test de Coombs est positif de type complément (C3d), il doit être complété dans un deuxième temps d'une recherche d'agglutinines froides dans le sérum.
2. **L'examen du frottis sanguin par un cytologiste expérimenté** : le frottis sanguin permet avant tout d'éliminer en urgence une microangiopathie thrombotique (surtout en cas d'association à une thrombopénie), par la recherche systématique de schizocytes. Il s'agit en effet d'une urgence thérapeutique avec mise en jeu du pronostic vital en cas de retard diagnostique. En cas d'AHAI, le frottis peut révéler la présence de sphérocytes qui ne doit pas faire égarer le diagnostic au profit d'une maladie de la membrane.

Chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte, une cause constitutionnelle doit être évoquée selon l'origine ethnique du patient et/ou en cas d'antécédents familiaux : hémoglobinopathie, déficit enzymatique ou encore anomalie de la membrane (microsphérocytose héréditaire...).

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est une autre cause d'anémie hémolytique chronique acquise également à rechercher.

Dans tous les cas, un avis auprès d'un médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue d'adultes ou pédiatre) ou du réseau régional de centres de compétence et/ou du centre de référence national est nécessaire pour préciser le diagnostic et définir la stratégie thérapeutique.

1.7 Facteurs pronostiques

Les âges extrêmes de la vie (< 1 an ou > 75 ans) et/ou l'existence d'une cardiopathie sous-jacente ou d'une maladie pulmonaire ou neurovasculaire sont autant de facteurs de risque potentiels de mauvaise tolérance de l'anémie. Le pronostic vital peut parfois être engagé, notamment lorsque l'anémie est profonde (hémoglobine \leq 5g/dL) et/ou d'installation brutale.

Le pronostic global des AHAI secondaires est également conditionné par la gravité potentielle de la maladie sous-jacente :

► **Les AHAI médicamenteuses**

Elles régressent dans la grande majorité des cas avec l'arrêt du médicament, mais peuvent parfois nécessiter une courte corticothérapie. Il est fréquent que le test de Coombs reste positif de manière prolongée.

► **Les AHAI associées aux hémopathies lymphoïdes, chez l'adulte**

Elles sont peu ou pas influencées par l'évolution de l'hémopathie dont l'évolution peut être dissociée de celle de l'AHAI : elles peuvent persister alors que la maladie lymphoïde est en rémission. En effet, hormis le cas de la maladie des agglutinines froides, l'auto-anticorps n'est pas le produit du clone lymphocytaire B.

► **Les AHAI primitives**

Elles évoluent dans la très grande majorité des cas sur un mode chronique. Elles sont le plus souvent (85 % des cas) sensibles à la corticothérapie à forte dose, mais s'avèrent dans la majorité des cas (environ 70 %) cortico-dépendantes et d'authentiques formes réfractaires à la corticothérapie peuvent s'observer.

► **La MAF de l'adulte**

Elle évolue par poussées d'hémolyse intravasculaire parfois sévères favorisées par l'exposition au froid et/ou la survenue d'infections intercurrentes. Malgré la présence d'une immunoglobuline monoclonale associée, l'anémie hémolytique reste habituellement au premier plan et il est rare qu'émerge une hémopathie lymphoïde de haut grade. Malgré l'absence de traitement curatif, le pronostic à long terme est le plus souvent favorable.

► **Le syndrome d'Evans (association d'une anémie hémolytique auto-immune et d'une thrombopénie)**

Son pronostic est sévère : risque hémorragique chez l'enfant, risques liés à l'anémie chez l'adulte, ou en rapport avec l'importance du contexte d'auto-immunité.

2. Prise en charge thérapeutique

2.1 Objectifs

Le traitement médical a pour principaux objectifs :

- d'entraîner idéalement une guérison ou, à défaut, une rémission prolongée en maintenant un taux d'hémoglobine compatible avec l'absence de conséquences fonctionnelles ou de complications cardiovasculaires ;
- de permettre une qualité de vie satisfaisante.

2.2 Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'anémies hémolytiques auto-immunes sont :

► **A titre systématique**

- le médecin traitant ou le pédiatre (traitement et suivi) ;
- le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue d'adultes ou pédiatre) (traitement et suivi) ;
- le médecin du centre de transfusion (hémobiologiste) responsable de la délivrance éventuelle des produits sanguins labiles (PSL) ;
- dans les cas difficiles, le médecin traitant et le médecin spécialiste pourront faire appel au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national.

► **Si nécessaire, le recours à des médecins spécialistes autres que l'hématologue ou le médecin interniste**

- médecin urgentiste, voire réanimateur dans de rares situations particulièrement graves ;
- chirurgien et anesthésiste (si splénectomie) ;
- endocrinologue (en cas de diabète cortico-induit, maladie endocrinienne associée, retentissement statural de la corticothérapie chez l'enfant) ;
- ophtalmologue (surveillance ophtalmologique des corticoïdes : risque de cataracte et d'hypertension intra-oculaire).

► **Si nécessaire, le recours à des professionnels paramédicaux**

- infirmier(e) ;
- diététicien(ne), en cas de difficulté de suivi du régime alimentaire si traitement par corticoïdes au long cours ;
- psychologue, pour soutien à l'adaptation du projet de vie.

2.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des conseils destinés à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé et à favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales.

Elle est assortie d'une information pouvant en particulier porter sur les points suivants :

1. Connaissance des signes cliniques d'anémie (pâleur, asthénie, tachycardie), d'hémolyse (ictère, coloration anormale des urines), d'infection (fièvre, signes neurologiques, digestifs, pulmonaires) devant motiver une consultation ;
2. Connaissance des éventuels effets secondaires des traitements dont la survenue devra inciter à consulter rapidement ;
 - 2a. Précautions à prendre en cas de traitement par corticoïdes au long cours :
 - régime pauvre en sucres d'absorption rapide, riche en calcium, hyperprotidique, avec des apports sodés réduits en se méfiant des sels de régime qui peuvent constituer un apport potassique important,
 - supplémentation potassique justifiée (surtout chez l'adulte) pour des traitements à fortes doses (> 0,3 mg/kg/j), prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant,
 - apport systématique de calcium, de vitamine D et également de biphosphonates chez l'adulte s'il existe des facteurs de risque supplémentaires d'ostéoporose (femme ménopausée par exemple) ; surveillance de la courbe de croissance staturale chez l'enfant ;

La prise en charge d'un éventuel diabète ou d'une hypertension artérielle pré-existants doit être réévaluée car le traitement par corticoïdes peut entraîner leur déséquilibre.

Éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole, si le patient n'est pas immunisé vis-à-vis de ces virus. En cas de contagion, prendre contact avec le médecin spécialiste, qui jugera de la prophylaxie éventuelle à proposer (immunoglobulines spécifiques, traitement antiviral).

Un traitement prophylactique de la pneumocystose devra être discuté, en particulier en cas de lymphopénie CD4 et/ou de la maladie éventuellement associée, et sera systématique si les corticoïdes sont associés à un autre immunosuppresseur.

- 2.b. Mesures à prendre entourant une éventuelle splénectomie (**annexe 2**) ;
3. Dans les AHAI à auto-anticorps « froids », connaissance des précautions à prendre pour éviter l'exposition au froid (prudence vis-à-vis des bains de mer ou de piscine, des sports d'hiver, etc., vis-à-vis des interventions chirurgicales avec anesthésie générale notamment) ;
4. Nécessité pour le patient d'informer tout autre médecin du traitement en cours d'une AHAI afin d'éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses et de fournir, si possible, les dernières analyses biologiques (hémogramme). Le patient doit notamment signaler à tout autre médecin qu'il est traité par corticoïdes ou par immunosuppresseurs, et communiquer les coordonnées de son médecin spécialiste afin que le ou les autres médecins en charge de l'urgence puissent obtenir, le cas échéant, des informations complémentaires sur la maladie et le traitement. En cas d'intervention, la corticothérapie ne doit pas être interrompue brutalement et tant l'anesthésiste que le chirurgien doivent être avertis des traitements suivis ;
5. Pour les femmes en âge de procréer, en cas de désir de grossesse, l'avis du médecin spécialiste doit être sollicité. L'AHAI n'est pas en soi une contre-indication à la grossesse, mais une grossesse est déconseillée si la maladie n'est pas bien contrôlée et/ou nécessite une dose de corticoïdes encore importante.

Le médecin traitant ou le médecin spécialiste peuvent indiquer au patient qu'un livret d'information sur l'AHAI rédigé par le centre de référence est téléchargeable sur le site Orphanet (www.orphanet.net).

2.4 Traitements pharmacologiques

Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si, pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

2.4.1. Traitement des AHAI à auto-anticorps « chauds »

► Corticoïdes

Dans les AHAI à auto-anticorps « chauds », qu'elles soient primitives ou secondaires, le traitement initial repose sur la corticothérapie par voie générale. La dose initiale est de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, à maintenir pendant 4 à 6 semaines. Dans les formes graves, elle peut être initialement administrée par voie intraveineuse (methylprednisolone 2 à 4 mg/kg/j en 4 fois), ou sous la forme de bolus intraveineux (methylprednisolone 15 mg/kg/jour de J1 à J3).

Si la corticothérapie est inefficace à court terme, soit après 10 à 15 jours de traitement (environ 15 % des patients), la deuxième ligne de traitement doit être discutée en liaison avec un centre spécialisé. Un contact pourra ainsi être pris par l'équipe en charge du malade avec le réseau régional de centres de compétence ou le centre de référence national.

Si la corticothérapie est initialement efficace, elle doit être poursuivie en association aux mesures décrites au paragraphe 2.4.3.

La diminution de la corticothérapie doit être prudente et très progressive, étalée sur plusieurs mois pour une durée cumulée minimale de 12 à 18 mois. Chez les sujets âgés, il faut s'efforcer d'atteindre le plus rapidement possible la dose minimale efficace. Chaque palier de diminution (tous les 15 jours jusqu'à 0,5 mg/kg/j, puis tous les 30 jours ensuite) n'est possible qu'après vérification de l'absence de rechute de l'anémie et/ou reprise d'une hémolyse active si celle-ci avait disparue. Chez l'enfant, la réduction de la corticothérapie 1 jour sur 2, parfois utilisée pour préserver la croissance staturale, n'est pas recommandée dans ce contexte.

En cas de rechute sous corticothérapie, une réponse peut être à nouveau obtenue après augmentation de la dose au dernier seuil minimal efficace. Dans environ 70 % des cas, la corticothérapie ne peut être arrêtée sans rechute et un traitement d'entretien au long cours à faibles doses doit être maintenu (= cortico-dépendance).

► Splénectomie

Elle est indiquée en cas d'échec de la corticothérapie, de cortico-dépendance (nécessité de maintenir au long cours une dose > 10 mg/j d'équivalent prednisonne pour maintenir un taux d'Hb > 10g/dL) ou de contre-indication à la corticothérapie.

Sa place par rapport aux immunosuppresseurs n'est pas codifiée. Une splénectomie précoce est privilégiée par certaines équipes, dès lors que l'AHAI s'avère cortico-résistante. D'autres équipes ne l'envisagent qu'après échec du rituximab (**utilisation hors AMM-PTT**) et/ou des immunosuppresseurs (**utilisation hors AMM** excepté l'azathioprine).

Chez l'enfant, elle ne peut être discutée et envisagée qu'à partir de l'âge de 5, voire 7 ans, en raison d'une nette majoration du risque infectieux avant cet âge.

Les mesures d'accompagnement de la splénectomie sont décrites en annexe 2.

► Rituximab, Immunosuppresseurs

En cas d'échec de la corticothérapie ou de cortico-dépendance, et d'échec de la splénectomie, l'utilisation de biothérapies ou d'immunosuppresseurs est possible mais leur action est inconstante :

- anti-CD20 (rituximab) : utilisé hors AMM dans le cadre d'un PTT dont le libellé est « traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune cortico-résistante et en rechute après splénectomie ». Il est habituellement administré en 4 perfusions de 375 mg/m² par semaine après vaccination préalable par le vaccin antipneumococcique Pneumo 23 (ou Prevenar chez le jeune enfant) et anti-Haemophilus Act HiB°. Bien qu'il n'existe aucune donnée précise en la matière, il est recommandé de réaliser cette vaccination au moins 2 semaines avant l'administration du rituximab. La grossesse est contre-indiquée pendant 1 an après la dernière perfusion ;
- cyclophosphamide (utilisation hors AMM) : sous la forme de bolus de 0,7 g/m² toutes les 3 semaines en réalisant 3 à 6 bolus. Ce traitement expose à un risque d'aménorrhée définitive et à une azospermie dont les patients doivent être informés. Une cryopréservation de sperme avant traitement devra être proposée aux hommes concernés. Des techniques de protection ovarienne et de prélèvements d'ovocytes sont en cours de développement. Cette option est à limiter le plus possible chez l'enfant ;
- azathioprine : dose moyenne = 2 mg/kg/jour. Une administration prolongée (au moins 4 à 6 mois) est souvent nécessaire avant de pouvoir juger de son efficacité.

- mycophénolate mofetil (utilisation hors AMM) à la dose habituelle de 2 g/jour chez l'adulte, qui confère un risque infectieux moindre que le cyclophosphamide ;
- pour certains, ciclosporine A (utilisation hors AMM) à la dose moyenne de 5 mg/kg/j.

Chez l'enfant, en l'absence d'études pharmacocinétiques disponibles dans cette indication, les doses communiquées sont à adapter à la surface cutanée de l'enfant, et à rediscuter avec le réseau régional de centres de compétence ou le centre de référence national.

L'intérêt d'un traitement par érythropoïétine recombinante n'a pas été évalué dans le contexte d'AHAI, et en dehors de cas très particuliers (sujet > 80 ans, allo-immunisation post-transfusionnelle), ce traitement n'a pas, en 2009, sa place dans la prise en charge d'une AHA.

Dans les AHA secondaires, d'autres traitements peuvent également être associés, le cas échéant, à la corticothérapie en fonction du contexte (exemple : hydroxychloroquine en cas de lupus systémique ou traitement par chimiothérapie en cas d'hémopathie maligne associée).

2.4.2. Traitement de la MAF

► Eviction du froid

Le traitement repose sur l'éducation du patient qui doit éviter les situations l'exposant au froid et également consulter rapidement son médecin généraliste en cas de syndrome infectieux.

Chez l'adulte, la corticothérapie et la splénectomie ne sont pas indiquées car elles sont inefficaces, la rate n'étant pas le siège de la destruction des hématies, qui est essentiellement intrahépatique.

► Immunosuppresseurs / biothérapies (utilisation hors AMM)

Un traitement de type chimiothérapie immunosuppresseur (cyclophosphamide *per os*, Chloraminophène voire fludarabine) ou un traitement plus ciblé comme le rituximab (**hors AMM-PTT**) peut être discuté dans les formes les plus sévères avec de fréquentes poussées d'hémolyse justifiant des transfusions régulières.

► Antibiothérapie

Chez l'enfant et l'adulte, dans les AHA à anticorps froids postinfectieuses, une antibiothérapie peut être indiquée en cas d'infection broncho-pulmonaire associée, d'autant plus qu'une infection à mycoplasme est identifiée.

2.4.3. Dans tous les cas d'anémies hémolytiques auto-immunes

► Mesures générales

En fonction des signes de gravité cliniques ou biologiques au diagnostic d'AHAI, une hospitalisation urgente en milieu spécialisé est à discuter afin de prendre en charge l'anémie aiguë, d'initier les traitements spécialisés et de surveiller la période initiale où l'hémolyse peut être sévère, répétée et imprévisible.

- maintien d'une bonne hydratation, à adapter à l'état cardio-vasculaire, pour prévenir les conséquences rénales et/ou générales parfois majeures de l'hémolyse ;
- supplémentation systématique en acide folique afin de prévenir une carence en folates secondaire à l'hémolyse chronique ;
- prévention des infections opportunistes et en particulier de pneumocystose en cas de traitement par corticoïdes ± immunosuppresseurs prolongés, et de lymphopénie, en privilégiant un traitement par sulfaméthoxazole.

► Transfusions

- dans le cas des AHAI à auto-anticorps « chauds », les hématies transfusées sont détruites au même rythme que les hématies du patient lui-même. La transfusion y est donc illogique car inefficace. Toutefois, dans un contexte d'urgence, à la phase initiale, en cas de mauvaise tolérance clinique de l'anémie et/ou de déglobulisation rapide ou profonde, une transfusion limitée en volume peut contribuer à réduire le risque hypoxémique même par une augmentation modeste et transitoire de l'hémoglobine. La décision de transfusion nécessite une concertation étroite entre le médecin spécialiste clinicien et le médecin de l'établissement français du sang ;
- en cas de maladie des agglutinines froides, la durée de vie des hématies transfusées est normale si les concentrés érythrocytaires sont réchauffés à 37°C au cours de la transfusion.

► Grossesse et AHAI

Au cours de la grossesse, une AHAI évolutive répond aux mêmes critères de traitement qu'en dehors de la grossesse avec, toutefois, le souci d'éviter le recours à des corticoïdes à fortes doses et à des immunosuppresseurs en dehors de l'azathioprine. Une corticothérapie à doses habituelles (1 mg/kg) reste le traitement le plus efficace et le mieux toléré dans cette situation.

La grossesse n'est envisageable qu'en cas d'AHAI stabilisée. Si cela est au prix d'un traitement immunosuppresseur, l'azathioprine semble être l'immunosuppresseur le mieux toléré durant la grossesse.

Un désir de grossesse devra être abordé par le couple avec le spécialiste en charge de la patiente. Le suivi d'une grossesse chez une patiente atteinte d'AHAI devra être assuré par une équipe médico-obstétricale ayant une expérience de cette maladie.

► Vaccinations

Toute vaccination chez un sujet en rémission d'AHAI comporte un risque faible mais non négligeable d'induire une poussée hémolytique.

L'utilisation de vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients atteints d'AHAI traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou ayant un déficit immunitaire associé.

Avant une splénectomie ou un traitement par le rituximab, une vaccination antipneumococcique est fortement recommandée (voir précédemment) ainsi qu'une vaccination anti-*Haemophilus* (en particulier chez l'enfant pour cette dernière). Le recours à d'autres vaccins inactivés (vaccin antigrippal, etc.) n'est pas formellement contre-indiqué, mais en l'absence de données disponibles dans la littérature, toute question inhérente à la vaccination doit être discutée au cas par cas **avec le médecin spécialiste référent** du patient qui jugera de l'opportunité de la vaccination en fonction du rapport bénéfice/risque.

3. Suivi

3.1 Objectifs

- évaluation de l'efficacité du traitement ;
- évaluation de la tolérance du traitement (recherche d'effets indésirables) ;
- adaptation du traitement ;
- évaluation de l'observance ;
- évaluation de l'évolution de la maladie ;
- surveillance d'une éventuelle maladie auto-immune ou d'une hémopathie lymphoïde associée ;
- poursuite de l'éducation et de l'accompagnement du patient et de son entourage ;
- recherche de signes évocateurs d'une autre maladie associée et/ou de facteurs de comorbidité cardiovasculaire.

3.2 Professionnels impliqués

Cf. Professionnels impliqués dans le traitement.

D'autres professionnels de santé pourront être impliqués, en fonction de la survenue de complications liées à l'évolution de la maladie.

3.3 Rythme et contenu des consultations

Le patient atteint d'AHAI chronique doit être suivi régulièrement (3 à 4 fois par an) par le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologiste d'adultes ou pédiatre) et par le médecin traitant, dans une étroite collaboration.

Chez les patients stables sous ou sans traitement (taux d'hémoglobine stable supérieur à 10 g/dl), la surveillance alternée entre le médecin spécialiste et le médecin traitant peut être envisagée sur un rythme de tous les 1 à 3 mois. Cette fréquence doit être adaptée à l'état clinique. Cette surveillance doit être longue durée, au minimum annuelle, en raison de la possible révélation retardée (parfois de plusieurs années) d'une hémopathie lymphoïde associée, ou d'une maladie « dysimmunitaire » (auto-immunité systémique ou d'organe, déficit immunitaire). Le relais d'une équipe pédiatrique par une équipe de médecine adulte doit ainsi, parfois, être organisée.

3.4 Surveillance biologique

► Suivi de l'anémie hémolytique

- hémogramme avec compte des réticulocytes et des plaquettes ;
- bilan d'hémolyse : dosage de bilirubine non conjuguée plasmatique, de l'haptoglobine, des LDH ;
- bilan immunologique de l'anémie hémolytique : test direct à l'anti-globuline (= test de Coombs direct) qui reste le plus souvent positif même après obtention d'une rémission, recherche d'anticorps libres dans le sérum (test indirect). Les tests d'élution et l'identification de la spécificité des auto-anticorps ne sont utiles que dans le cadre d'un projet de recherche dédié ;
- en cas de complications ou de fait clinique nouveau, **une nouvelle enquête étiologique** peut être nécessaire, en particulier en raison de la possible révélation retardée (parfois de plusieurs années) d'une hémopathie lymphoïde associée ou d'une maladie « dysimmunitaire » (auto-immunité systémique ou spécifique d'organe, déficit immunitaire).

► Suivi du traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs

- kaliémie, glycémie à jeun ;
- dosage pondéral des immunoglobulines, immuno-phénotypage lymphocytaire le cas échéant.

Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce guide

Ce travail a été rédigé par le Pr Marc MICHEL, Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, et par le Dr Nathalie ALADJIDI et le Dr Thierry LEBLANC du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant pour la partie pédiatrique, sous la coordination du Pr Bertrand GODEAU en collaboration avec le Dr Emmanuel CORBILLON, chef de projet du service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades de la HAS (Saint-Denis) et réalisé avec les participants suivants :

1. Groupe de travail

- Pr Bertrand Godeau, médecin interniste, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- Dr Mehdi Khellaf, médecin interniste, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- Pr Marc Michel, médecin interniste, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- Pr Jean-François Viillard, médecin interniste, CHU de Bordeaux
- Pr François Dreyfus, hématologue, Hôpital Cochin, Paris
- Pr Pierre Fenaux, hématologue, Hôpital Avicenne, Bobigny
- Pr Gérard Socié, hématologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
- Pr Norbert Ifrah, hématologue, CHU d'Angers
- Pr Jean-Yves Cahn, hématologue, CHU de Grenoble
- Dr Norbert Vey, hématologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- Pr Philippe Bierling, hématologue, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- Dr Thierry Leblanc, hématologue pédiatre, Hôpital Saint-Louis, Paris
- Dr Nathalie Aladjidi, hématologue pédiatre, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
- Pr Yves Perel, hématologue pédiatre, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
- Pr Dan Benhamou, anesthésiste réanimateur, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Francesco Brunetti, chirurgien viscéral, CHU Mondor, Créteil
- Dr Philippe Edelman, gynécologue-obstétricien, Paris
- Dr Francis Gaspari, médecin conseil, CNAMTS

1. Groupe de lecture

- Pr Olivier Fain, médecin interniste, Hôpital Jean-Verdier, Bondy
- Pr Bernard Bonnotte, médecin interniste, CHU de Dijon
- Pr Marc Ruivard, médecin interniste, CHU de Clermont-Ferrand
- Pr Jean-Marc Durand, médecin interniste, CHU de Marseille
- Pr Éric Rosenthal, médecin interniste, CHU de Nice
- Pr Emmanuel Andres, médecin Interniste, CHU Strasbourg
- Pr Daniel Adoue, médecin interniste, CHU de Toulouse
- Dr Olivier Lambotte, médecin interniste, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- Pr Thomas Papo, médecin interniste, CHU Bichat, Paris
- Dr Lionel Galicier, médecin interniste, CHU Saint-Louis, Paris
- Pr Michel Leporrier, hématologue, CHU de Caen
- Pr François Lefrere, hématologue, CHU Necker, Paris
- Pr Bruno Varet, hématologue, CHU Necker, Paris
- Pr Jean-Pierre Marolleau, hématologue, CHU d'Amiens
- Pr Jean-François Abgrall, hématologue, Brest
- Pr Dominique Bordessoule, hématologue, CHU de Limoges
- Pr Jean-François Rossi, hématologue, CHU de Montpellier
- Dr Caroline Bonmati, hématologue, CHU de Nancy
- Pr Alain Delmer, hématologue, CHU de Reims
- Pr Jean-Pierre Jouet, hématologue, CHU de Lille
- Pr Guy Leverger, hématologue pédiatre, Hôpital Trousseau, Paris
- Pr Gérard Michel, hématologue pédiatre, CHU de Marseille
- Pr André Baruchel, hématologue pédiatre, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Pierre Rohrllich, hématologue pédiatre, Besançon
- Dr Isabelle Pellier, hématologue pédiatre, CHU d'Angers
- Dr Caroline Thomas, hématologue pédiatre, CHU de Nantes
- Dr Brigitte Nelken, hématologue pédiatre, CHU de Lille
- Pr Alain Fischer, immuno-hématologue pédiatre, Hôpital Necker, Paris
- Pr Yves Bertrand, immunologue pédiatrique, CHU de Lyon
- Pr Patrick Lutz, pédiatre, CHU de Strasbourg
- Dr Corinne Pondare, pédiatre, CHU de Lyon
- Dr Brigitte Bader-Meunier, pédiatre, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Annexe 2. Mesures entourant une éventuelle splénectomie

Après splénectomie, le patient est exposé de manière durable au risque d'infections sévères, voire « fulminantes », qui peuvent entraîner le décès en quelques heures (*Overwhelming Post-Splenectomy Infection* ou OPSI). Les agents bactériens de ces OPSI sont essentiellement des germes dits encapsulés et notamment le pneumocoque (50 % à 80 % des cas), loin devant le méningocoque, *l'Haemophilus, Capnocytophaga canimorsus* transmis par la salive des chiens ou des chats. Il faut également rappeler que la splénectomie majore le risque d'accès palustre grave.

Les principales mesures à respecter pour la prévention et le traitement de ces infections sont :

- **la remise au patient d'un document** comportant clairement des informations concernant la splénectomie (date, motif), les maladies associées, le statut vaccinal, la nécessité de revaccination périodique et l'antibioprophylaxie recommandée ;
- **immunoprophylaxie spécifique** : la vaccination antipneumococcique **devrait** être réalisée au moins 14 jours avant la splénectomie ou le plus rapidement possible en postopératoire. Certaines recommandations, applicables en pédiatrie, préconisent une vaccination associée vis-à-vis du méningocoque et/ou de *l'Haemophilus* suivie de vaccinations de rappel, à 5 ans pour le pneumocoque et le méningocoque et à 10 ans pour *l'Haemophilus Influenzae* ;
- **antibioprophylaxie** : elle est systématiquement indiquée pour les enfants. La poursuite de la prophylaxie à vie pourrait être licite, en particulier pour les patients adultes chez lesquels la protection par la vaccination est compromise, mais aucun consensus d'experts n'existe sur ce point. La prophylaxie par la pénicilline orale a été remplacée, dans certains pays, par d'autres antibiotiques comme l'amoxicilline. En France, un consensus d'experts semble se dégager quant à la mise en place d'une antibioprophylaxie systématique par Oracilline® pendant les 2 à 3 ans suivant l'intervention : posologie journalière de 2 millions d'unités chez l'adulte, de 50 000 UI/KG/J chez l'enfant de 10 à 40 kg, de 100 000 UI/kg/j chez l'enfant de moins de 10 kg. Les autres antibiotiques, céphalosporines notamment, devraient être réservés au traitement curatif éventuel ;
- **éducation** : elle est essentielle. Le patient ainsi que ses proches et son médecin référent doivent être sensibilisés au risque infectieux et aux signes de gravité d'une infection. En effet, même en associant vaccin et

antibioprophylaxie, la protection n'est pas totale. Il devrait être conseillé une consultation médicale urgente en cas d'apparition de fièvre ou de symptômes pouvant évoquer une infection, afin de débiter une antibiothérapie en urgence, orale ou IV, adaptée à la gravité du tableau clinique : en cas de signes cliniques de gravité (hémodynamiques, neurologiques, pulmonaires, digestifs), association en milieu hospitalier de céphalosporines de 3^e génération IV à doses élevées. Le patient devra par ailleurs toujours avoir à sa disposition de l'amoxicilline ou de la ceftriaxone injectable à débiter immédiatement en cas de fièvre si un contact rapide avec un médecin n'est pas possible (par exemple pendant les voyages). En cas de voyage prévu dans une région d'endémie palustre ou en cas de morsure par une tique ou tout autre animal, une prophylaxie spécifique doit être envisagée. Une surveillance par un médecin référent devrait lui être indiquée afin de réaliser et tenir à jour le programme vaccinal requis.

Annexe 3. Références

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Argumentaire, transfusion de globules rouges en cas d'anémie chronique.* Saint-Denis: AFSSAPS; 2002.

Petz LD. *Treatment of autoimmune hemolytic anemias.* Curr Opin Hematol 2001;8(6):411-6.

Petz LD, Garraty G. *Immune haemolytic anemias* (2nd Ed). Philadelphia PA, Churchill Livingstone, 2004.

Gerhrs BS, Friedberg RC. *Autoimmune haemolytic anemia.* Am J Hematol 2002; 69:258-71.

M. Michel. *Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » et syndrome d'Evans de l'adulte.* Rev Med Int 2008 Feb;29(2):105-14.

M. Michel. *[Characteristics of warm autoimmune hemolytic anemia and Evans syndrome in adults.]* Presse Med. 2008; 37: 1309-18.

Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, Bonnotte B, Fain O, Godeau B, Michel M. *Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: Retrospective analysis of 27 cases.* Am J Hematol. 2009 ; 84 :153-57.

Zuelzer WW, Mastrangelo R, Stulberg CS, Poulik MD, Page RH, Thompson RI. *Autoimmune hemolytic anemia. Natural history and viral-immunologic interactions in children.* Am J Med 1970 ; 49 : 80-92.

Habibi B, Homberg JC, Schaison G, Salmon C. *Autoimmune hemolytic anemia in children. A review of 80 cases.* Am J Med 1974; 51: 61-69.

Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG. *The acute and transient nature of idiopathic immune haemolytic anemia in childhood.* J Pediatr 1976; 88:780-7.

Heisel M, Ortega JA. *Factors influencing prognosis in childhood autoimmune haemolytic anemia.* Am J Ped Hematol Oncol 1983;5(2):147-152.

Petz LD. *A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia.* Br J Haematol 2004;124:712-716.

Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. *Treatment of childhood autoimmune haemolytic anemia with rituximab.* Lancet.2001;358:1511-1513.

Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrota S, Amendola G, Rosito P et al. *Rituximab for the treatment of*

refractory autoimmune haemolytic anemia in children. Blood 2003;101:3857-3861.

Aladjidi N, Leverger G, Pariente A, Bader-Meunier B, Le Deist F, Colin Y, et al. *Épidémiologie et prise en charge des anémies hémolytiques aiguës et chroniques de l'enfant.* Arch F Ped 2006, 13(6) : 511-514.

Perel Y, Aladjidi N, Jeanne M. *Prise en charge d'une anémie hémolytique auto-immune à la phase aiguë.* Arch F Ped 2006, 13(6) : 514-517.

Bader-Meunier B, Leverger G. *Anémies hémolytiques chroniques de l'enfant : vers de nouvelles approches thérapeutiques* Arch F Ped 2006, 13(6) : 517-519.

Aladjidi N, Leblanc T, Tabone MD, Pellier I, Pondaré C, Berger C, et al, pour la SHIP. *Prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'enfant.* Rev Méd Int 2008, 29. (Hors-série n°1) : 61-70.

Bader-Meunier B, Aladjidi A, Bellmann F, Monpoux F, Nelken B, Robert A, et al. *Rituximab therapy for childhood Evans syndrome.* Haematologica. 2007 Dec; 92(12):1691-4.

Norton A, Roberts I. *Management of Evans syndrome.* Br J Haematol 2005; 12 : 1600-7.



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr