

# L'anémie hémolytique auto-immune – un défi diagnostique et thérapeutique

Sacha Zeerleder

Department of Immunopathology, Sanquin Research at CLB and Landsteiner Laboratory of the AMC, Amsterdam, and Department of Hematology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

## Quintessence


- L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est souvent la complication d'une maladie auto-immune ou d'un lymphome, mais peut aussi survenir en absence de maladie sous-jacente.
- Dans l'AHAI, la durée de survie des érythrocytes est diminuée par la fixation d'auto-anticorps sur les érythrocytes, parfois accompagnée d'une activation du complément. L'AHAI est cliniquement caractérisée par l'existence d'une anémie hémolytique combinée à un test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct) positif.
- Les effets biologiques des auto-anticorps dépendent de leur isotype et de leur activité en fonction de la température. L'isotype est déterminant pour la capacité d'un auto-anticorps à activer le système du complément.
- Le diagnostic requiert une bonne collaboration entre la clinique et le laboratoire.
- Le traitement de l'AHAI repose essentiellement sur l'utilisation d'immunosuppresseurs.

## Introduction

Diagnostiquer une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) n'est pas toujours facile et peut exiger des examens immuno-hématologiques étendus, qui s'opposent à la nécessité d'instaurer rapidement un traitement. Souvent aussi, il est difficile de faire mettre à disposition un produit sanguin approprié en un bref délai. Une AHAI pose donc un immense défi au laboratoire comme au clinicien, exigeant de leur part une collaboration étroite et une bonne communication comme condition sine qua non du succès du traitement. Cette revue se propose de présenter les principales techniques immunohématologiques et de discuter des options thérapeutiques dans l'AHAI.

## Notions générales

Dans l'AHAI, les érythrocytes sont chargés d'auto-anticorps, un phénomène qui s'accompagne parfois d'une activation du complément et réduit le temps de survie des érythrocytes. L'AHAI est cliniquement caractérisée par l'existence d'une anémie hémolytique combinée à un test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct) positif. Toutefois, un test de Coombs direct négatif n'exclut pas définitivement une AHAI.

L'AHAI est souvent une complication *secondaire* à une autre maladie (par ex. lymphoproliférative), mais peut aussi être une affection *primaire* survenant en absence de maladie sous-jacente (tab. 1 ). L'AHAI comprend plusieurs types décrits en détail ci-dessous, classés en fonction de la température des auto-anticorps à laquelle ils sont actifs. Ainsi, on distingue les AHAI à auto-anticorps «chauds», à auto-anticorps «froids» et à hémolytines biphasiques. Si l'AHAI à auto-anticorps «chauds» est une maladie rare dont l'incidence ne dépasse pas 1:100 000, l'AHAI à auto-anticorps «froids» a une incidence encore plus basse estimée à 1:1 000 000 [1]. Par contre, 10% des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) développent une AHAI [2, 3]. L'AHAI est souvent la complication d'un lymphome, mais peut aussi être le premier symptôme d'un lymphome non encore diagnostiqué. Environ 18% des patients présentant un AHAI primaire développement par la suite un lymphome manifeste [4]. Il n'est pas rare que le traitement d'un lymphome de bas grade par la fludarabine ou la cladribine déclenche une AHAI [5, 6].

## Pathogénèse

Un mécanisme central de l'AHAI est la réaction d'auto-anticorps avec des épitopes (structures protéiques et/ou glucidiques) situés à la surface des érythrocytes. L'importance clinique d'un auto-anticorps dépend de son efficacité à activer le système du complément. Parce qu'elles forment un pentamère, les immunoglobulines de l'isotype IgM sont des activateurs très efficaces du système du complément. Les IgG1 et les IgG3 sont également des activateurs efficaces du système du complément, les IgG2 et les IgA le sont par contre un peu moins. Les IgG4 et les IgD n'induisent pas d'activation notable du complément. Du reste, la liaison aux érythrocytes d'un auto-anticorps ayant le potentiel d'activer le complément ne mène pas dans tous les cas à une activation du complément. La présence de régulateurs du complément et la densité des épitopes sur l'érythrocyte sont des facteurs qui déterminent si, et à quel degré, le système du complément sera activé. En général, l'activation du complément n'est pas complète et il subsiste des produits de dégradation du complément (C3c, C3d) qui laissent des traces («complement footprints») sur les érythrocytes. Quand le système du complément est complètement activé (le plus souvent par des IgM), le complexe d'attaque membranaire (C6–9) est intégré dans la membrane érythrocytaire, ce qui conduit à la lyse complète de l'érythrocyte.

L'auteur certifie qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Un autre facteur qui détermine l'importance clinique est la température optimale de liaison de l'auto-anticorps aux érythrocytes. Les *auto-anticorps dits «froids»* ont en général une température optimale de liaison inférieure à 30 °C et sont de type IgM. Un auto-anticorps de type IgM dont la température de liaison optimale avoisine 30 °C est important au plan clinique parce qu'il est capable d'induire une activation du complément *in vivo* [7]. Les *auto-anticorps dits «chauds»*, par contre, ont une température de liaison optimale de 37 °C et sont le plus souvent de type IgG, rarement de type IgM et très rarement de type IgA [1]. Les *hémolysines biphasiques* sont des auto-anticorps de type IgG qui ont une température de liaison optimale inférieure à 30 °C et activent le complément à 37 °C [7]. Selon les isotopes des auto-anticorps et le degré d'activation du complément, les

érythrocytes subissent une dégradation intravasculaire ou extravasculaire dans la rate et le foie. Dans l'*hémolyse extravasculaire*, les érythrocytes chargés d'auto-anticorps et de facteurs du complément (C3c, C3d) sont éliminés dans la rate et le foie par des phagocytes qui reconnaissent les récepteurs ayant réagi avec le fragment Fc des auto-anticorps et/ou les récepteurs du complément. En cas de forte activation du complément allant jusqu'à l'intégration du complexe d'attaque membranaire dans la membrane érythrocytaire, la destruction touche même les érythrocytes circulants: c'est l'*hémolyse intravasculaire*.

## Diagnostic

### Aspects cliniques

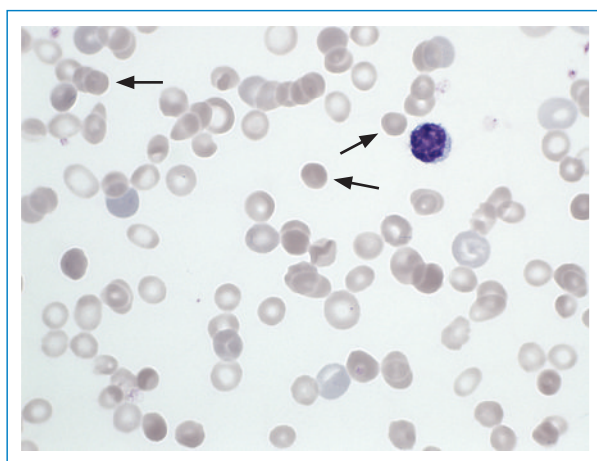
Dans sa présentation clinique, une AHAI ne se distingue pas d'autres anémies hémolytiques aiguës ou crises aiguës d'anémies hémolytiques chroniques. Les patients présentent souvent un ictère et des signes cliniques d'anémie tels que pâleur, fatigue et intolérance à l'effort. Des symptômes cliniques tels qu'une hémoglobinurie sont rares, mais le patient devra être interrogé activement sur ce point. Dans une AHAI à auto-anticorps froids, une exposition au froid peut conduire à une cyanose des extrémités exposées (doigts, orteils, nez et oreilles) résultant d'une agglutination d'érythrocytes dans les vaisseaux. La cyanose disparaît après réchauffement de l'extrémité touchée et contrairement à ce que l'on observe dans le phénomène de Raynaud, le patient ne développe pas d'hyperémie réactionnelle. L'existence d'une maladie sous-jacente associée à un risque élevé d'AHAI (voir plus haut) peut contribuer à évoquer un diagnostic de suspicion. Un grand nombre de ces maladies étant en elles-mêmes associées à une anémie, une AHAI légère coexistante peut facilement échapper au diagnostic. Le tableau 1 donne un aperçu des différentes formes d'AHAI et de leur étiologie.

### Aspects généraux du diagnostic de laboratoire

Outre une anamnèse détaillée et un examen clinique approfondi, les valeurs de laboratoire ont une importance primordiale dans le diagnostic de l'AHAI. Le diagnostic de laboratoire se fonde essentiellement sur les signes biochimiques d'hémolyse et la détection d'auto-anticorps dirigés contre les érythrocytes par des méthodes immuno-hématologiques. Les signes d'une intensification de la dégradation d'érythrocytes par hémolyse intra- ou extravasculaire sont une hausse de l'activité LDH, une hyperbilirubinémie indirecte, une chute de l'haptoglobine et une réticulocytose. Cela dit, une activité LDH normale n'exclut pas une hémolyse. La réticulocytose peut être absente au début d'une AHAI et/ou chez des patients ayant une réserve fonctionnelle limitée de moelle osseuse (par ex. après une chimiothérapie). Le frottis de sang périphérique montre souvent des microsphérocytes (fig. 1). Ce sont des érythrocytes chargés d'auto-anticorps qui ont perdu une partie de leur membrane et donc leur forme biconcave lors du passage splénique. Dans l'hémolyse intravasculaire, l'hémoglobine libérée par les érythrocytes

**Tableau 1. Etiologie des anémies hémolytiques auto-immunes.**

Auto-anticorps (fréquence par habitant)		
<b>Type chaud (1:100 000)</b>	primaire (idiopathique)	
	secondaire	Maladies lymphoprolifératives (lymphomes) Maladies auto-immunes (LES, colite ulcéreuse) Tumeurs malignes non lymphatiques (par ex. cancer de l'ovaire)
<b>Type froid (1:1 000 000)</b>	primaire (idiopathique)	Signe fréquent de lymphome occulte
	secondaire	Maladies lymphoprolifératives (lymphomes, maladie de Waldenström) Infections (mycoplasmes, virus d'Epstein-Barr)
<b>Hémolysines biphasiques (rare)</b>	idiopathique	
	secondaire	Affection post-virale, syphilis
<b>Formes mixtes à auto-anticorps de type froid et chaud</b>	idiopathique	
	secondaire	Maladies auto-immunes (LES)



**Figure 1**

Frottis de sang périphérique avec microsphérocytes. Dans l'AHAI, l'hémogramme périphérique montre souvent des microsphérocytes (flèches). Il s'agit d'érythrocytes chargés d'auto-anticorps qui ont perdu une partie de leur membrane, et donc leur forme biconcave, lors du passage dans la rate.

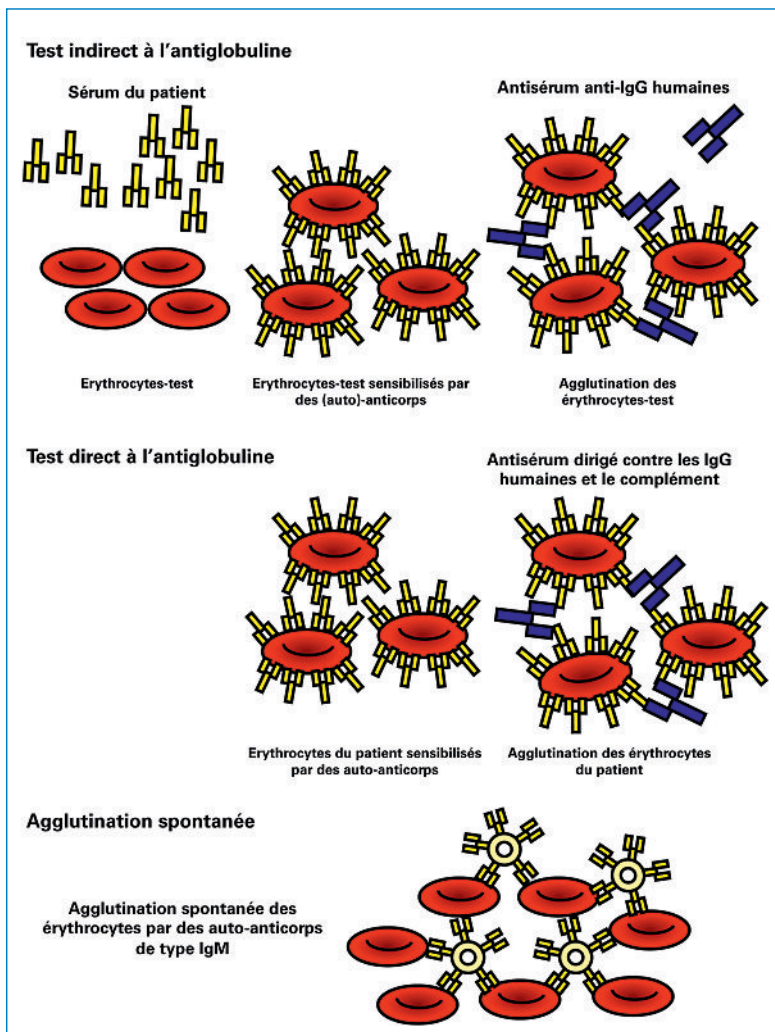


Figure 2


Test indirect et direct à l'antiglobuline (TIA et TDA).


Le TIA ou *test de Coombs indirect* décèle les auto-anticorps et allo-anticorps circulants dans le sérum du patient. Des érythrocytes-test non traités ou traités sont incubés en présence de sérum du patient. Les auto- et allo-anticorps qu'il contient se lient aux érythrocytes. La présence d'un auto-anticorps de type IgM déclenche une agglutination spontanée, le test est positif. Les auto-anticorps de type IgG sont des anticorps incomplets qui n'entraînent pas d'agglutination des érythrocytes-test. Dans une deuxième étape, les érythrocytes chargés d'auto-anticorps de type IgG sont incubés avec un antisérum dirigé contre les IgG humaines. Le test est positif s'il y a agglutination. Le TDA ou *test de Coombs direct* met en évidence les érythrocytes chargés d'auto-anticorps et/ou d'allo-anticorps dans le sang du patient. Les érythrocytes du patient sont incubés en présence d'un antisérum polyspécifique contre les IgG et le complément (C3d). S'il y a agglutination, le test est positif, montrant que les érythrocytes sont chargés d'IgG et/ou de complément.

détruits est éliminée par voie rénale, ce qui donne à l'urine une teinte brunâtre (hémoglobinurie). L'hémosidérine dans l'urine trahit une hémolyse intravasculaire même plusieurs jours après.


### Immuno-hématologie

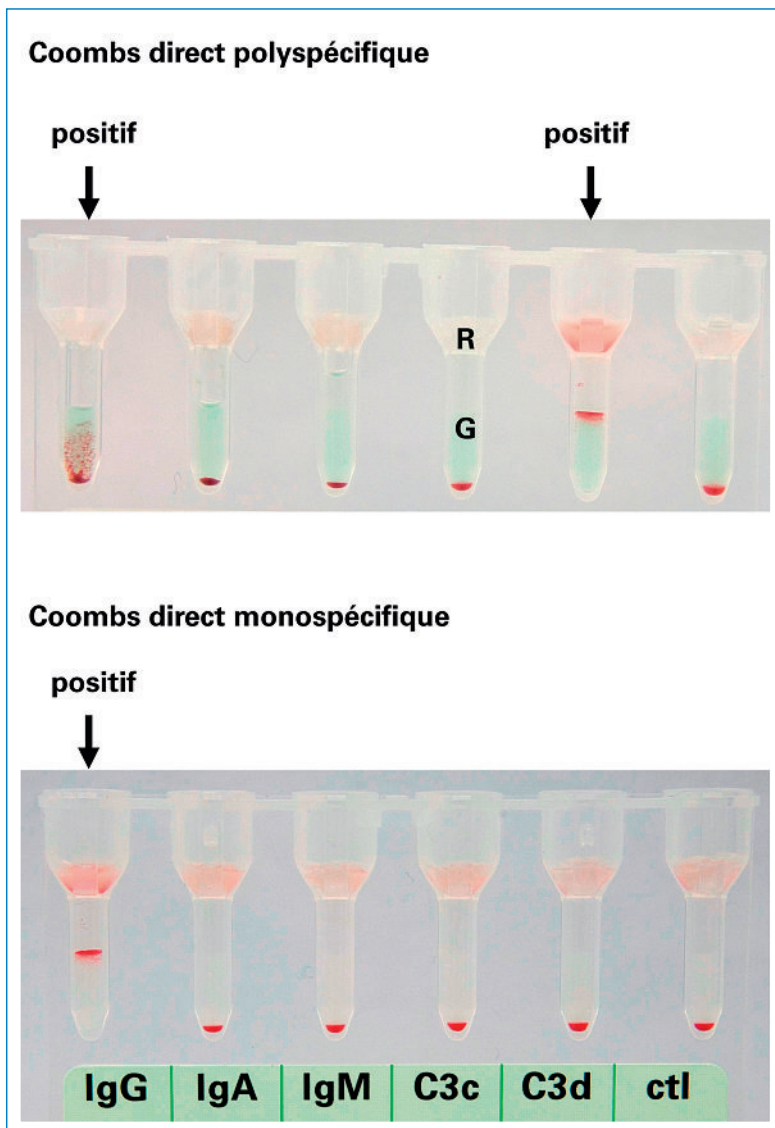
La présence d'auto-anticorps est l'élément central du diagnostic immuno-hématologique d'AHAI. On utilise le test de Coombs indirect, appelé aussi test indirect à l'antiglobuline (TIA), et le test de Coombs direct ou test direct à l'antiglobuline (TDA). Le TIA recherche les auto-anticorps anti-érythrocytaires présents dans le sérum du patient. On incube des érythrocytes-test stan-

dardisés en présence de sérum du patient puis, dans une deuxième étape, on ajoute du sérum anti-humain dit « polyspécifique » qui réagit avec les anticorps de type IgG et avec le complément (C3d). Si le sérum du patient contient des anticorps qui auront sensibilisé les érythrocytes-test au cours de la première étape, le sérum anti-humain provoque une agglutination et le test est positif (fig. 2 , en haut). Dans le TDA, les auto-anticorps liés aux érythrocytes sont *directement* mis en évidence par ajout de sérum anti-humain polyspécifique (fig. 2, en bas). Les rares situations où le TDA reste négatif malgré une forte suspicion d'AHAI posent un défi particulier. Dans cette situation, le diagnostic de suspicion d'AHAI sera indirectement confirmé par la présence de microsphérocytes dans l'hémogramme périphérique (fig. 1).

Dans la pratique hospitalière quotidienne, le TIA et le TDA sont effectués entre-temps par des systèmes de test entièrement automatisés, tous basés sur la détection ou non d'une agglutination. Une technique abondamment utilisée utilise des plaques microtitre revêtues d'antisérum. Une autre méthode courante utilise des microtubes remplis de billes de gel. Les anticorps (antisérum) et les érythrocytes sont d'abord incubés dans une chambre de réaction, puis les microtubes sont centrifugés. S'il y a eu agglutination, l'agglutinat est retenu au passage dans les billes de gel et le test est positif. En absence d'agglutination, les érythrocytes peuvent traverser sans encombre la couche de billes de gel et se retrouvent après centrifugation au fond du microtube. Le test est alors négatif (fig. 3 ). Les grands laboratoires se servent parfois aussi de la cytométrie de flux pour mettre en évidence des érythrocytes chargés d'anticorps et de complément. Dans certaines recherches ou pour confirmer des résultats peu clairs, on recourt encore à la technique éprouvée de longue date de l'agglutination évaluée à l'œil nu dans un tube à essais.

### Le test de Coombs direct (TDA) est positif – et maintenant?

Si le TDA avec un sérum anti-humain polyspécifique donne un résultat positif, un deuxième test avec un sérum monospécifique (ou un anticorps monoclonal) dira s'il s'agit d'IgG, du C3c ou du C3d (fig. 4 ). Si le test détecte des auto-anticorps de type IgG sans C3c ni C3d, il s'agit d'un auto-anticorps de type IgG qui n'active pas le complément. Si, par contre, le test détecte en plus le C3c et/ou le C3d, il s'agit d'un auto-anticorps qui active le complément. Les deux situations sont typiques des auto-anticorps de type « chaud ». La détection d'un dépôt de complément isolé sur les érythrocytes peut indiquer la présence d'un auto-anticorps de type « froid » (IgM), de type « chaud » (IgM, IgA) ou biphasique, ce qui nécessitera des examens diagnostiques complémentaires. Une analyse suivante cherchera à identifier des auto-anticorps de type IgM ou IgA. Toutefois, la méthode classique du TDA avec un antisérum monospécifique réagissant avec les IgM ou les IgA donne généralement de maigres résultats. Les auto-anticorps de type IgA sont très rares, ont une amplitude de température optimale à 37 °C et peuvent provoquer des hémolyses fulminantes [8, 9]. Les auto-anticorps de l'isotype IgM




**Figure 3**

Test de Coombs direct par la technique du gel.

Le système de gel est constitué d'une chambre de réaction (R) et d'une partie plus étroite contenant la matrice de gel (G). La chambre de réaction contient un antisérum humain polyspécifique (en haut) ou monospécifique (en bas) contre les immunoglobulines ou les facteurs du complément C3c/C3d. Les érythrocytes du patient sont ajoutés et brièvement incubés dans cette chambre de réaction, puis la carte contenant les colonnes est centrifugée. S'il y a eu agglutination des érythrocytes du patient dans la chambre de réaction, ceux-ci sont retenus dans la matrice de gel et le test est positif (flèche). En absence d'agglutination, les érythrocytes centrifugés traversent la matrice de gel sans grande résistance et sédimentent au fond de la colonne. Le test est négatif.

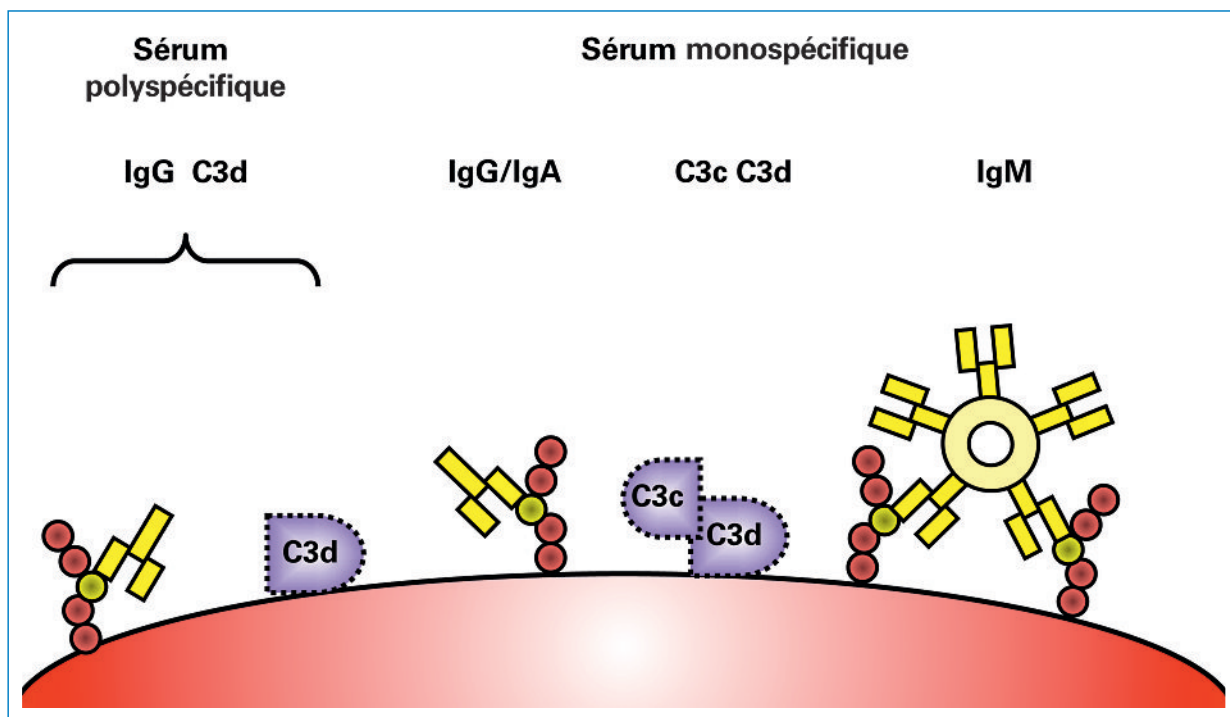
sont difficiles à déceler, vu qu'en raison de leur taille (pentamères), ils sont souvent éliminés par lavage pendant l'exécution du test. En outre, l'amplitude de température de l'anticorps et la température à laquelle le TDA est effectué jouent un rôle décisif dans la mise en évidence d'un auto-anticorps de type IgM. L'étape suivante exploite la capacité des IgM, due à leur structure (pentamère) et à leur taille, d'agglutiner les érythrocytes sans facteurs d'aide supplémentaires (anticorps dits «complets», fig. 2, en bas). On incube le sérum du patient à 16 °C en présence d'érythrocytes-test. Une agglutination spontanée des érythrocytes-test indique la présence très probable d'un auto-anticorps «froid»

de type IgM. Si ce test est également positif à 30 °C, il y a lieu de supposer que l'auto-anticorps est potentiellement important sur le plan clinique. Il s'agira alors de déterminer si l'auto-anticorps est potentiellement capable d'induire une hémolyse. Pour cela, on incube des érythrocytes-test prétraités, beaucoup plus sensibles à la lyse par le complément que les érythrocytes-test conventionnels, en présence de sérum du patient à 16 °C et à 30 °C. Après ajout d'une source de complément sous forme de sérum standard frais, on vérifie si les érythrocytes-test sont lysés à 37 °C (fig. 5 ). Si tel est le cas, on conclut à la présence d'un auto-anticorps «froid» d'importance clinique, potentiellement capable d'induire une hémolyse intravasculaire chez le patient. Les auto-anticorps responsables d'hémolyses intravasculaires fulminantes ont le potentiel de lyser *in vitro* les érythrocytes non prétraités. Les conditions préanalytiques jouent un rôle décisif dans la confirmation d'une suspicion d'auto-anticorps d'importance clinique de type froid. Le sang doit être maintenu à 37 °C dès le prélèvement et pendant toute la procédure de traitement. Des températures plus basses pendant le traitement font courir le risque que les auto-anticorps IgM soient adsorbés par les érythrocytes et ne puissent plus être décelés qu'à de faibles concentrations dans le sérum.

Il existe des techniques d'éluat fastidieuses permettant de détacher les auto-anticorps liés aux érythrocytes afin de déterminer leur spécificité. L'éluat est alors incubé avec un panel d'érythrocytes-test (comme dans le TIA). Si la spécificité de l'auto-anticorps contenu dans l'éluat peut être établie, celle-ci sera mentionnée dans les résultats d'analyses (par ex. anti-C). Il est toutefois fréquent qu'aucune spécificité ne puisse être établie (auto-anticorps non spécifiques). Les auto-anticorps spécifiques de type «chaud» sont souvent dirigés contre tout ou partie du système Rhésus, rarement contre l'antigène Kell. Quant aux auto-anticorps «froids», ils réagissent souvent avec l'antigène I, et les hémolysines biphasiques sont dirigées contre l'antigène P.

#### **Type & Screen: un exercice difficile dans l'AHAI**

Une analyse Type & Screen doit être effectuée avant toute transfusion. Après la caractérisation de l'auto-anticorps, la première priorité va à l'identification d'allo-anticorps. D'après la littérature, 15–43% des patients atteints d'AHAI sont aussi porteurs d'allo-anticorps provenant en général des transfusions reçues [10]. En outre, les patients qui ont déjà développé des allo-anticorps ont un risque significativement accru de former des allo-anticorps supplémentaires [10, 11]. Le Type & Screen est compliqué par la présence d'auto-anticorps sur les érythrocytes et dans le sérum du patient. La détermination sérologique du groupe sanguin, ou typage sérologique («Type») du patient, est difficile et nécessite des étapes compliquées de «lavage» des auto-anticorps fixés; dans bien des cas, un tel typage est impossible. Un génotypage des principaux groupes sanguins (Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, SS) peut offrir le moyen de décider si l'on a affaire ici à un allo-anticorps ou à un auto-anticorps. Un screening («Screen») et un test croisé des produits sanguins sont également difficiles dans cette




**Figure 4**

Test direct à l'antiglobuline (Coombs direct) monospécifique.

Si le test de Coombs polyspécifique est positif, d'autres tests sont effectués pour définir plus précisément les éléments déposés sur les érythrocytes du patient. Pour cela, les érythrocytes du patient sont incubés avec un antisérum monospécifique réagissant avec les IgG, les IgA, les IgM ou avec le facteur du complément C3c ou C3d. Un test positif (agglutination par un ou plusieurs antisérums) montre la présence du composant correspondant sur les érythrocytes du patient.

situation, vu que les auto-anticorps réagissent également avec les érythrocytes-test ou les érythrocytes du donneur, donnant un résultat positif pour tous les tests. Différentes méthodes d'absorption (auto- et allo-absorption) permettent d'éliminer complètement les auto-anticorps du patient et d'effectuer un screening des allo-anticorps. Ces tests sont longs, exigent beaucoup de matériel du patient et ne peuvent en général être effectués que par des laboratoires centraux.

## Traitement

La première étape de traitement d'une AHAI est la correction de l'anémie, qui doit s'effectuer sous surveillance des paramètres vitaux. Elle nécessite entre autres des contrôles réguliers de la créatinine et de la quantité d'urine. En présence d'une indication non vitale de transfusion, il convient d'attendre d'abord les résultats immuno-hématologiques et les recommandations de transfusion qui en découlent. Dans un deuxième temps, on tentera de réduire ou d'enrayer l'hémolyse, soit en réduisant la production d'auto-anticorps, soit en inhibant la destruction précoce des érythrocytes. Il va de soi qu'un traitement efficace ne peut réussir que si l'on traite également la maladie sous-jacente à l'AHAI. La figure 6  donne un aperçu des différentes possibilités de traitement. La disponibilité d'un traitement efficace pour éliminer les cellules B productrices d'auto-anticorps (le traitement par des anticorps anti-CD20) a relancé le débat sur l'utilité de la splénectomie. Les

études évaluant l'efficacité des traitements de l'AHAI sont difficilement comparables dans la mesure où il n'existe aucune définition homogène de la réponse thérapeutique et de la rémission. Examinons d'abord le traitement de l'AHAI à auto-anticorps chauds, puis de celle à auto-anticorps froids.

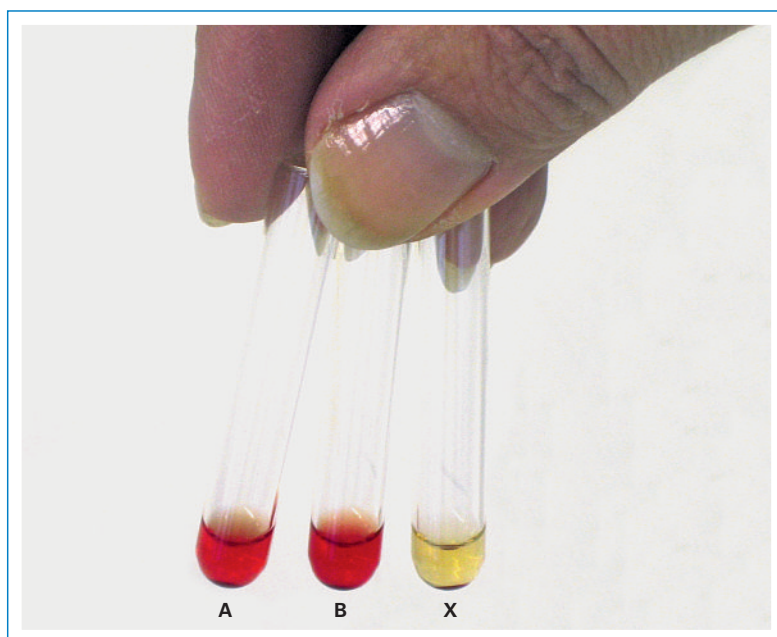
### Traitement de l'AHAI à auto-anticorps chauds

#### Transfusion

Le produit sanguin doit avant tout être compatible avec tous les allo-anticorps susceptibles d'être présents (en particulier les anticorps activant le complément). Il faut ensuite empêcher la formation d'allo-anticorps (supplémentaires). On choisira par conséquent un produit sanguin aux antigènes aussi compatibles que possible avec le receveur; au minimum, le phénotype Rhésus et l'antigène Kell doivent impérativement concorder. D'autre part, les produits sanguins choisis doivent être aussi négatifs pour la présence d'antigènes pouvant susciter une réaction des allo-anticorps identifiés au screening. Dans le cas d'une hémolyse sévère, on tiendra compte en plus de la spécificité des auto-anticorps dans la mesure du possible.

#### Stéroïdes

L'efficacité des stéroïdes dans le traitement de l'AHAI à auto-anticorps chauds en fait le traitement de choix dans cette indication. Les stéroïdes réduisent la production d'auto-anticorps par les cellules B [12] et semblent réduire la densité des récepteurs Fc gamma sur les



**Figure 5**

Détection d'auto-anticorps hémolysants.

Ce test vise à déceler des auto-anticorps potentiellement capables d'induire une hémolyse. Des érythrocytes-test prétraités, beaucoup plus sensibles à la lyse par le complément que les érythrocytes-test conventionnels, sont incubés en présence de sérum du patient à 16 °C (A) et à 30 °C (B) (X: témoin). Après ajout d'une source de complément sous forme de sérum standard frais, on incube les érythrocytes-test à 37 °C. S'il y a lyse des érythrocytes, on conclut à la présence d'un auto-anticorps froid d'importance clinique, potentiellement capable d'induire une hémolyse intravasculaire chez le patient. Dans de rares cas, un auto-anticorps peut déclencher une hémolyse fulminante même avec des érythrocytes non prétraités.

phagocytes de la rate [13, 14]. Les stéroïdes entraînent une rémission partielle chez 60–70% des patients et même une rémission complète chez 10–15% des patients [1, 15, 16]. On administre en général 1 mg de prednisone/kg de poids corporel 1 × par jour en traitement initial. La dose est ensuite réduite lentement (!) en fonction de l'évolution clinique. Dans un schéma descendant utilisé en routine dans notre institut, la dose de prednisone est réduite à 20 mg/jour dans les deux semaines qui suivent la stabilisation du taux d'hémoglobine. Si le taux d'hémoglobine reste stable à cette dose, on procédera après un mois à une réduction supplémentaire de la dose à 10 mg/jour. Après un mois supplémentaire, pour autant que l'évolution soit stable, la dose de stéroïde pourra encore être réduite, voire définitivement supprimée sur une période de 2 semaines. Un contrôle régulier de la glycémie s'impose pour pouvoir déceler assez tôt un début de diabète cortico-induit. D'autre part, une prophylaxie de l'ostéoporose devrait être instaurée dès le début du traitement par la prednisone, la corticothérapie étant souvent de longue durée. Les effets secondaires psychiques d'un traitement par la prednisone (agitation, perturbations affectives pouvant aller jusqu'à la psychose) sont souvent sous-estimés et peuvent être lourds à porter pour le patient et son entourage, raison pour laquelle il est souvent nécessaire de réduire prématurément la dose de prednisone, voire d'arrêter le traitement.

#### *Médicaments cytotoxiques et immunosuppresseurs*

L'azathioprine et le cyclophosphamide répriment tous deux l'hématopoïèse et de ce fait, la prolifération des cellules T, réduisant du même coup la production d'auto-anticorps. Un traitement avec ces médicaments peut être envisagé si l'AHAI ne répond pas de manière satisfaisante aux stéroïdes, si le traitement stéroïdien nécessite une dose d'entretien de 20 mg/jour ou plus ou s'il provoque des effets indésirables graves. Le cyclophosphamide (100 mg/jour) ou l'azathioprine (100–150 mg/jour) peuvent être utilisés en monothérapie ou associés à des stéroïdes. En raison de leur effet myélosuppresseur, la formule sanguine doit être contrôlée régulièrement et la dose adaptée le cas échéant. Un traitement d'attaque par le cyclophosphamide (50 mg/kg pendant 4 jours) associé au Mesna et au G-CSF (Neupogen®) peut induire une rémission dans les cas rebelles [17]. Les résultats de petites séries de cas semblent montrer que des médicaments immunosuppresseurs tels que la cyclosporine et le mycophénolate mofétyl sont également efficaces [18, 19].

#### *Splénectomie*

La splénectomie diminue d'une part la destruction des érythrocytes et réduit d'autre part la production d'auto-anticorps [1]. La splénectomie conduit à une stabilisation de l'anémie dans les 2 semaines chez la moitié des patients et permet de réduire encore la dose de stéroïdes chez 50% des patients restants; la rémission reste toutefois insuffisante chez environ 30% des patients. En outre, la mortalité associée à la splénectomie est de 1% par laparotomie et de 0,2% par laparoscopie [20]. On procédera si possible aux vaccinations nécessaires contre les germes pathogènes encapsulés (*N. meningitidis*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*) dans un délai suffisant avant la splénectomie.

#### *Anticorps anti-CD20 (rituximab)*

Le rituximab est un anticorps chimérique dirigé contre le CD20, un épitope exprimé à la surface de toutes les cellules B (à l'exception des plasmocytes) [21]. Le rituximab permet de réduire la production d'auto-anticorps vu qu'il détruit de manière ciblée les cellules B. Malheureusement, il n'existe pas à ce jour de grandes études prospectives, d'où l'existence d'un *biais de publication* important. Selon des études rétrospectives, 20 à 70% des patients atteignent une rémission complète. Des études prospectives semblent indiquer l'atteinte d'une rémission complète par >60% des patients. Hélas, presque tous les patients des études rétrospectives et prospectives sont victimes d'une récurrence à l'issue d'un délai plus ou moins long (>24 mois) [22]. Le rituximab est généralement bien toléré des patients sans effets indésirables majeurs. Malgré l'absence de grandes études prospectives, le rituximab devra être envisagé assez tôt comme substitut de la splénectomie pour le traitement d'une AHAI réfractaire aux stéroïdes. Si une splénectomie devait être envisagée après un échec du traitement par rituximab, on tiendra compte du fait que les vaccinations préalables contre les germes pathogènes encapsulés seront probablement moins efficaces.

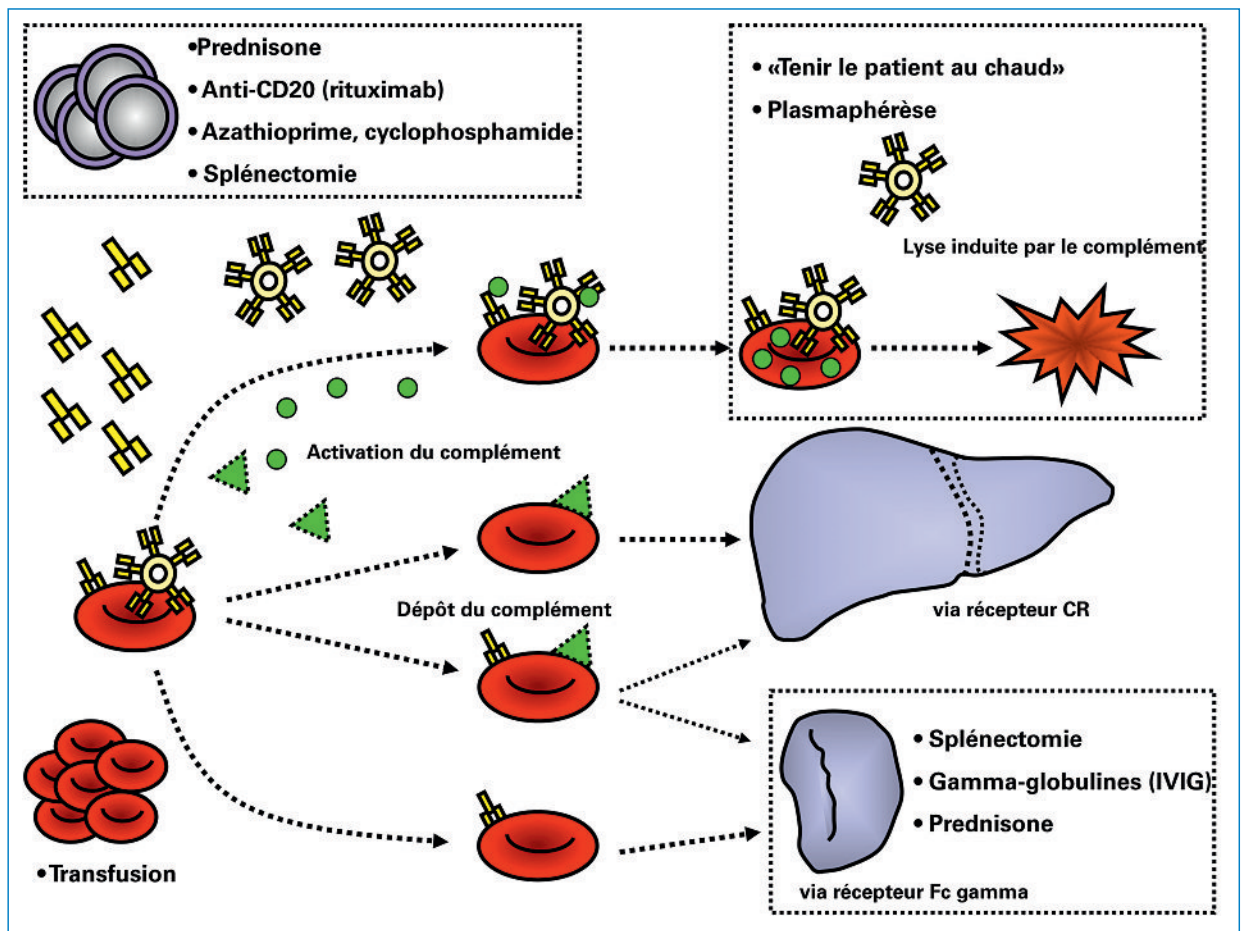


Figure 6

Mécanismes de destruction des érythrocytes dans l'anémie hémolytique auto-immune.

Les érythrocytes chargés d'auto-anticorps de type IgG sont dégradés principalement dans la rate, via des récepteurs du Fc situés sur les macrophages. Un dépôt de complément sur les érythrocytes sensibilisés entraîne leur destruction via des récepteurs du complément situés sur les cellules de Kupffer dans le foie. Dans le cas d'une hémolyse fulminante, les érythrocytes sont détruits dans les vaisseaux.

### Immunoglobulines

L'administration d'immunoglobulines entraîne une amélioration temporaire de l'anémie dans environ 40% des cas. L'effet de courte durée est dû essentiellement à une réduction de la destruction d'érythrocytes dans la rate [23]. Les immunoglobulines sont certainement utiles pour un traitement aigu de réduction de l'hémolyse dans des situations engageant le pronostic vital, mais ne permettent que rarement d'atteindre une rémission.

### Traitement de l'AHAI à auto-anticorps froids

Heureusement, l'AHAI à auto-anticorps froids est en général une anémie légère qui n'exige aucune correction. Dans la plupart des cas, l'hémolyse peut être évitée en observant une simple règle de base: «Keep it warm.» Les patients doivent être dûment instruits de bien se protéger du froid par le port de gants, de chaussures d'hiver fourrées et d'un bonnet [7]. Lorsqu'une transfusion est indiquée, le produit sanguin doit être réchauffé à 37 °C en conditions contrôlées et administré à cette même température. Dans les interventions chirurgicales, la température doit être maintenue à 37 °C pendant l'opération. Le choix du produit sanguin est guidé par les mêmes critères que pour l'AHAI à auto-anticorps chauds. Le traitement ciblé de l'AHAI à

auto-anticorps froids reste par contre un exercice frustrant. On ne dispose que de peu d'études prospectives contrôlées. Les stéroïdes sont beaucoup moins efficaces que dans l'AHAI à auto-anticorps chauds. C'est également vrai pour les deux médicaments myélosuppresseurs que sont le cyclophosphamide et l'azathioprine. La splénectomie n'a aucun effet sur l'AHAI à auto-anticorps froids. Un effet bénéfique du traitement par des immunoglobulines a été rapporté dans quelques cas. Des résultats prometteurs sont rapportés pour le rituximab: deux études prospectives font état d'un taux de réponse de 40 à 50%, mais là aussi, les rémissions complètes sont rares et les récurrences fréquentes [24, 25]. Etant donné que les anticorps IgM ont surtout une localisation intravasculaire, une plasmaphérèse peut réduire rapidement les anticorps IgM et stabiliser ainsi le taux d'hémoglobine dans une AHAI à auto-anticorps froids [26]. Cet effet est malheureusement de courte durée. La méthode implique en outre un travail technique considérable, la plasmaphérèse devant être effectuée à 37 °C.

### Possibilités de traitement d'une hémolyse intravasculaire

Une hémolyse intravasculaire fulminante ne nous laisse que des moyens thérapeutiques modestes. On ne dispose pas d'études prospectives pour cette situation.

Priorité est donnée à la surveillance des paramètres vitaux, de la fonction rénale et des paramètres d'hémo-lyse. Une substitution liquidienne adéquate doit aussi être assurée. Les options de traitement mentionnées dans la littérature comprennent entre autres la plasma-phérèse et l'administration intraveineuse de gamma-globulines. Un inhibiteur du complément, l'éculizumab, a été utilisé dans des cas isolés [27]. L'éculizumab inhibe l'activation du facteur C5 du complément et par là-même, celle du complexe d'attaque membranaire.

#### Remerciements

Je remercie le Prof. Dr W. A. Wuillemin, du Service d'hématologie et du Laboratoire central d'hématologie de l'Hôpital cantonal de Lucerne, pour la relecture critique de ce manuscrit et ses commentaires constructifs. Je remercie Mme Janine Wey, technicienne en analyses biomédicales au Laboratoire central d'hématologie de

l'Hôpital cantonal de Lucerne, de m'avoir mis à disposition les clichés de frottis de sang de la figure 1.

---

#### Correspondance:

Sacha Zeerleder, MD PhD  
Department of Immunopathology  
Sanquin Research at CLB  
Plesmanlaan 125  
1066 CX Amsterdam  
The Netherlands  
[s.zeerleder@sanquin.nl](mailto:s.zeerleder@sanquin.nl)

---

#### Références recommandées

- Collins PW, Newland AC. Treatment modalities of autoimmune blood disorders. *Semin Hematol.* 1992;29(1):64-74.
- Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22(1):17-31.
- Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev.* 2008;22(1):1-15.
- Petz LD. Diagnostic complexities in autoimmune hemolytic anemias. *Transfusion.* 2009;49(2):202-3.



# Autoimmunhämolytische Anämie – eine diagnostische und therapeutische Herausforderung /

## L'anémie hémolytique auto-immune – un défi diagnostique et thérapeutique

### Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22(1):17–31.
- 2 Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, Glenn S, Kamen DL, Kelly JA, et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus.* 2008;17(8):739–43.
- 3 Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1991;80(291):605–12.
- 4 Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion.* 2009;49(2):235–42.
- 5 Chasty RC, Myint H, Oscier DG, Orchard JA, Bussutil DP, Hamon MD, et al. Autoimmune haemolysis in patients with B-CLL treated with chlorodeoxyadenosine (CDA). *Leuk Lymphoma.* 1998;29(3-4):391–8.
- 6 Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, Diehl LF, Byrd JC. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1885–9.
- 7 Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev.* 2008;22(1):1–15.
- 8 Petz LD. Diagnostic complexities in autoimmune hemolytic anemias. *Transfusion.* 2009;49(2):202–3.
- 9 Bardill B, Mengis C, Tschopp M, Wuillemin WA. Severe IgA-mediated auto-immune haemolytic anaemia in a 48-yr-old woman. *Eur J Haematol.* 2003;70(1):60–3.
- 10 Engelfriet CP, Reesink HW, Garratty G, Knight R, de SM, Contreras M, et al. The detection of alloantibodies against red cells in patients with warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Vox Sang.* 2000;78(3):200–7.
- 11 Schonewille H, de Vries RR, Brand A. Alloimmune response after additional red blood cell antigen challenge in immunized hematooncology patients. *Transfusion.* 2009;49(3):453–7.
- 12 EVANS RS, BINGHAM M, BOEHNI P. Autoimmune hemolytic disease. Antibody dissociation and activity. *Arch Intern Med.* 1961;108:338–52.
- 13 Fries LF, Brickman CM, Frank MM. Monocyte receptors for the Fc portion of IgG increase in number in autoimmune hemolytic anemia and other hemolytic states and are decreased by glucocorticoid therapy. *J Immunol.* 1983;131(3):1240–5.
- 14 Schreiber AD, Parsons J, McDermott P, Cooper RA. Effect of corticosteroids on the human monocyte IgG and complement receptors. *J Clin Invest.* 1975;56(5):1189–97.
- 15 Allgood JW, Chaplin H, Jr. Idiopathic acquired autoimmune hemolytic anemia. A review of forty-seven cases treated from 1955 through 1965. *Am J Med.* 1967;43(2):254–73.
- 16 Meyer O, Stahl D, Beckhove P, Huhn D, Salama A. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol.* 1997;98(4):860–2.
- 17 Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2002;100(2):704–6.
- 18 Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 1996;93(2):341–4.
- 19 Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.* 2002;117(3):712–5.
- 20 Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004;104(9):2623–34.
- 21 Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994;83(2):435–45.
- 22 Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 2008;141(2):149–69.
- 23 Majer RV, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Clin Lab Haematol.* 1988;10(4):391–5.
- 24 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(8):2925–8.

- 25 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(2):253–60.
- 26 Siami FS, Siami GA. A last resort modality using cryofiltration apheresis for the treatment of cold hemagglutinin disease in a Veterans Administration hospital. *Ther Apher Dial*. 2004;8(5):398–403.
- 27 Roth A, Huttmann A, Rother RP, Duhrsen U, Philipp T. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood*. 2009;113(16):3885–6.