

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Anémie Hémolytique Auto-Immune

Ce PNDS a été coordonné par le Pr Marc MICHEL du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte (CeReCAI) du CHU Henri Mondor de Créteil (Pr B. Godeau) en collaboration avec le Centre de Référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE, Dr N. Aladjidi et Pr Y. Pérel) et sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques)



Sommaire

Liste des abréviations.....	page 3
Synthèse à l'intention des Médecins Généralistes.....	page 4
Informations utiles.....	page 10
Objectif du PNDS.....	page 11
Méthodologie.....	page 11
Généralités sur les AHAI / Classification	page 12
Classification et caractéristiques principales des AHAI.....	page 14
Causes des AHAI à anticorps chauds « secondaires ».....	page 15
Diagnostic initial d'AHAI.....	page 16
Examens à visée étiologique à réaliser au diagnostic d'une AHAI à anticorps «chauds » de l'adulte.....	page 21
Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'AHAI	page 22
Mesures générales symptomatiques.....	page 23
Traitement des AHAI à auto-anticorps « chauds ».....	page 25
Critères de réponse au traitement et de rémission de l'AHAI	page 31
Traitement d'une AHAI à auto-anticorps « chauds » primitive de l'adulte (Figure 1).....	page 32
Traitement d'une AHAI à auto-anticorps « chauds » de l'enfant (Figure 2).....	page 33
Traitement de la MAF.....	page 36
Informations associées au traitement de l'AHAI.....	page 37
Éducation thérapeutique.....	page 37
Suivi d'une anémie hémolytique auto-immune.....	page 40
Annexes.....	page 43
• Annexe 1 : AHAI induites par les médicaments	
• Annexe 2 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS	
• Annexe 3 : Déclarations d'intérêt	
Références bibliographiques.....	page 47

Abréviations

Ac.	Anticorps
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
AHIM	Anémie hémolytique immunologique médicamenteuse
ALD	Affection de longue durée
ALPS	<i>Autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et de produits de santé
BOM	Biopsie ostéo-médullaire
DICV	Déficit Immunitaire de type Commun Variable
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
EBV	Epstein Bar Virus
Hb	Hémoglobine
HBV	Virus de l'hépatite B
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
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
LS	Lupus systémique
LGL	Grands lymphocytes à grains (« Large granular lymphocytes »)
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien
MAF	Maladie des Agglutinines Froides
MAT	Microangiopathie thrombotique
PN	Polynucléaires neutrophiles
PSL	Produits sanguins labiles
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
PTT	Purpura Thrombotique Thrombopénique
RC	Rémission/réponse complète
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RP	Rémission / réponse partielle
RTU	Recommandation transitoire d'utilisation
SFH	Société Française d'Hématologie
SHIP	Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique
SHU	Syndrome hémolytique et Urémique
TCA	Temps de Céphaline Activé
TDA	Test direct à l'antiglobuline
TP	Temps de Prothrombine
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse à l'intention des médecins généralistes

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 entraînant la diminution de leur durée de vie dans le sang périphérique.

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

L'AHA se caractérisent par une diminution de la durée de vie des hématies (définissant l'hémolyse) liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes de la membrane érythrocytaire entraînant leur destruction accélérée. Il s'agit d'un événement rare dont l'incidence annuelle estimée est considérée comme 5 à 10 fois moindre que celle du purpura thrombopénique immunologique et estimée à moins de 1/100 000 sur des données scandinaves. Une AHA peut survenir à tout âge de la vie avec une discrète prédominance féminine chez l'adulte (sex ratio de 1,5 à 2 femmes pour 1 homme). L'AHA peut engager le pronostic vital avec une mortalité globale chez l'adulte comprise entre 8% et 15% selon les séries rapportées récemment dans la littérature.

Cette maladie touche toutes les tranches d'âge et il existe des spécificités liées à chaque tranche d'âge tant sur le plan de l'abord diagnostique que pour la prise en charge thérapeutique. Ce document a été rédigé par des médecins hématologues et internistes et par des pédiatres ; les spécificités pédiatriques étant à chaque fois soulignées

Evaluation initiale

Les AHAI relèvent d'une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant (généraliste ou pédiatre libéral).

Elles impliquent les acteurs de santé suivants :

- Le médecin traitant.
- Les spécialistes: internistes, hématologues d'adultes ou hémato-pédiatres, pédiatres hospitaliers. 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 de l'enfant ou de l'adulte;

Les objectifs de l'évaluation initiale sont :

1. De diagnostiquer l'anémie hémolytique auto-immune par des tests appropriés ;
2. D'écarter les diagnostics différentiels ;
3. De guider les indications thérapeutiques.

4. D'évaluer le pronostic

A) Eléments du diagnostic

Il existe 2 modes de révélation de l'AHAI :

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

Lorsque l'**hémolyse** est **intra-tissulaire** l'AHAI se révèle habituellement sur un mode subaigu, avec un syndrome anémique moins marqué et d'aggravation progressive, un subictère conjonctival ± une splénomégalie modérée lorsque l'hémolyse est de siège splénique. Dans ce contexte, la coloration des urines bien que parfois légèrement foncée du fait de l'ictère à bilirubine libre est proche de la normale. En cas d'AHAI à anticorps « froids » (cf. ci après) et notamment de maladie des agglutinines froides, des troubles vasomoteurs à type d'acrocyanose au froid peuvent être au premier plan.

Sur le plan biologique, une AHAI doit être évoquée en présence d'une anémie d'intensité variable ayant les caractéristiques suivantes :

- Normo ou le plus souvent macrocytaire (VGM > 98 fl) du fait de la réticulocytose
- Régénérative, définie par un taux de réticulocytes > 120 Giga/L (ou > 150 G/L selon les sources)
- De type **hémolytique** avec :
 - Une augmentation de la bilirubine « libre » ou non conjuguée (sensibilité de 70-80%) et/ou du taux de LDH (~ 80% des cas au diagnostic) associée quasi constamment à une diminution du taux d'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** désormais plus volontiers appelé **test direct à l'anti-globuline ou TDA** (à faire avant toute transfusion globulaire) dont la positivité authentifie la présence d'anticorps et/ou de dépôts de fractions du complément à la surface des globules rouges.
- L'absence d'autre cause manifeste d'hémolyse constitutionnelle ou acquise (diagnostic d'exclusion)

Lorsqu'une anémie hémolytique présumée acquise est authentifiée, un avis spécialisé (hémato-pédiatre, hématologue ou interniste pour l'adulte) doit être

rapidement obtenu et une hospitalisation envisagée en urgence en cas d'anémie sévère et/ou mal tolérée.

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

a) Les **AHAI à auto-anticorps dits « chauds »**, liées à la présence d'un auto-anticorps dont l'activité hémolytique maximale (ou « optimum thermique ») s'exerce à des températures proches de la température corporelle physiologique de 37°C. Elles représentent environ 70% de l'ensemble des AHAI et sont dans la moitié des cas associées à une maladie sous-jacente : déficit immunitaire, lupus systémique le plus souvent chez les adultes jeunes (femmes essentiellement), hémopathies lymphoïdes souvent de bas grade chez les sujets plus âgés (lymphomes non Hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique).

b) Les **AHAI à anticorps « froids »**, dues à la présence d'anticorps appelés « agglutinines froides » actifs à basse température. Celles-ci peuvent être soit d'évolution aiguë et transitoire notamment lorsqu'elles sont d'origine post-infectieuse (infection à mycoplasme, mononucléose infectieuse) chez l'enfant ou l'adulte jeune, soit d'évolution chronique chez le sujet de 50 ans et plus correspondant alors à ce que l'on appelle « la maladie chronique des agglutinines froides » (MAF). Cette dernière est associée dans la majorité des cas à une gammopathie monoclonale de classe IgM kappa ayant une activité anticorps anti-globule rouge de type « agglutinine froide » et s'apparente à une hémopathie lymphoïde B de bas grade.

B) Prise en charge thérapeutique 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. Elle nécessite un contact rapide entre le médecin traitant et le médecin spécialiste (hématologue ou interniste, hémato-pédiatre). 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 maladie rares.

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 :

- AHAI à auto anticorps « chauds » :

Le **traitement de 1^{ère} ligne** repose, sur la base de données en grande partie empiriques (grade B/C), sur la corticothérapie par voie générale, administrée initialement à forte dose (1 à 1,5 mg/kg/j d'équivalent prednisone chez l'adulte, 2 mg/kg/j chez l'enfant) pendant au moins 3 à 4 semaines, délai souvent nécessaire pour interrompre le processus d'hémolyse et entraîner la correction au moins partielle de l'anémie. Une fois la « rémission » obtenue (cf. + loin les critères de réponse), la corticothérapie doit être diminuée de façon progressive sur plusieurs semaines jusqu'à la dose minimale efficace et ce pour une durée totale de traitement de 3 à 6 mois minimum (au moins 3 mois après la normalisation du taux d'hémoglobine et des paramètres d'hémolyse). Un traitement substitutif par des folates (vitamine B9) doit être systématiquement associé pour favoriser la régénération médullaire et prévenir une carence liée à l'hyperhémolyse.

En cas de « cortico-résistance » (persistance de l'anémie et d'une hémolyse active avec besoins transfusionnels après au moins 3 à 4 semaines de traitement) ou de « cortico-dépendance » (récidive de l'anémie hémolytique lors de la décroissance de la corticothérapie avec nécessité de maintenir une dose de corticoïdes supérieure à 10 mg/j d'équivalent-prednisone), d'autres traitements à visée « d'épargne cortisonique » doivent être envisagés parmi les suivants : le rituximab (hors AMM/RTU, grade A) dont le taux de réponse est de 75% à 1 an lorsqu'il est utilisé en 2^{ème} ligne, les immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofetil...) ou encore la splénectomie. La balance bénéfiques / risques de ces différents traitements est discutée plus avant dans ce document.

La nécessité de recourir à des transfusions de concentrés érythrocytaires est à discuter en fonction de la tolérance clinique, de la rapidité et/ou de la profondeur de la déglobulisation, et ce même si le rendement transfusionnel attendu est faible, les hématies transfusées étant en règle générale également ciblées par les auto-anticorps du patient receveur. Le recours à une transfusion est donc légitime en cas d'anémie profonde et/ou mal tolérée en particulier chez le sujet âgé ayant des comorbidités cardio-vasculaires ou encore en cas de signes d'hypoxie encéphalique ou myocardique et ce quel que soit l'âge. Ces formes d'AHAI requièrent une prise en charge hospitalière urgente en milieu spécialisé si possible.

Chez l'adulte, une prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse par HBPM est conseillée en période d'hémolyse aiguë (grade C).

Une prophylaxie de la pneumocystose par le cotrimoxazole (en l'absence d'intolérance connue) doit être envisagée, en particulier si le patient reçoit une corticothérapie prolongée associée au rituximab.

AHAI à auto-anticorps « froids » :

Pour les formes aiguës post-infectieuses pédiatriques ou de l'adulte jeune, le traitement est purement symptomatique (support transfusionnel si besoin) et l'évolution est généralement spontanément favorable en quelques semaines. L'intérêt de recourir à une « courte » corticothérapie (1 à 3 mois chez l'enfant) pour réduire la durée d'évolution de l'AHAI est possible mais n'est étayé par aucune étude dans la littérature. En cas d'infection à *Mycoplasma pneumoniae*, il est habituel de prescrire un traitement par macrolides sans que son utilité sur la durée d'évolution de l'anémie ne soit prouvée (grade C).

La MAF de l'adulte ne relève le plus souvent d'aucun traitement médicamenteux « spécifique », et implique avant tout d'éviter l'exposition au froid et à défaut de se protéger de manière adéquate afin de limiter l'intensité de l'acrocyanose et le risque d'apparition de troubles trophiques. La splénectomie est notoirement inefficace (hémolyse intra-hépatique ± intra-vasculaire) et n'a pas sa place dans ce contexte. Le recours aux corticoïdes, dont l'efficacité n'est pas prouvée dans ce contexte, doit être évité et surtout sur le long terme sous peine d'exposer les patients souvent âgés à d'importants effets secondaires. En cas d'anémie mal tolérée, le patient peut être transfusé avec des concentrés érythrocytaires réchauffés à 37°C. Il existe quelques données dans la littérature suggérant que le recours ponctuel à un agent stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine recombinante par voie sous-cutanée) à forte dose (hors AMM, grade C) pourrait permettre une épargne transfusionnelle en cas de poussées intermittentes d'anémie chez des patients ayant un taux de réticulocytes inadapté. Dans les formes les plus sévères (hémoglobine < 10 g/dl), un traitement par le rituximab (grade B) à doses classiques (4 injections hebdomadaires pendant 4 semaines à la dose 375 mg/m²) en monothérapie ou en association à la fludarabine (grade B) et/ou le cyclophosphamide (grade C) par voie orale peut se discuter mais cela relève d'un avis spécialisé hospitalier.

C) Grossesse et AHAI :

La prise en charge d'une patiente ayant une AHAI en cours de grossesse relève d'une collaboration étroite entre le gynécologue-obstétricien, le médecin hématologue ou interniste référent, et le pédiatre en néonatalogie et en hématologie qui accueilleront l'enfant. 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 si l'hémolyse est bien contrôlée sous couvert d'une faible corticothérapie (≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone). En cours de grossesse, le maintien d'un taux d'hémoglobine ≥ 10 g/dl est conseillé. Le risque d'anémie hémolytique transitoire chez le nouveau-né à la naissance est supposé faible mais une hémolyse devra être systématiquement recherchée à la naissance. Le risque d'aggravation de l'AHAI chez la mère pendant ou au décours de la grossesse est également mal connu.

D) Suivi :

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

- Préciser l'évolutivité de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression/rechute) et l'apparition éventuelle d'autres anomalies immunologiques;
- Dépister et prendre en charge précocement les échecs du traitement et les éventuelles rechutes ;
- Limiter et prendre en charge précocement les complications liées à la maladie et/ou aux traitements (hypogammaglobulinémie secondaire, infections, thromboses, diabète cortico-induit) ;
- Limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions personnelles, familiales, sociales, scolaires et/ou professionnelles. Incidence du régime et/ou de la prise de poids possible sous corticothérapie sur la qualité de vie au quotidien du patient.

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

Entre les visites auprès du spécialiste, **le médecin traitant** (généraliste ou pédiatre) a un **rôle important**. Il met en place, dans le cadre de la relation médecin-malade, une éducation thérapeutique intégrée aux soins du patient avec pour objectifs : de reconnaître les symptômes de rechute ; de ne jamais interrompre le traitement brutalement ou encore de s'adonner à des escalades thérapeutiques déraisonnables ; de respecter les règles hygiéno-diététiques ; de faire en sorte que le patient porte sa carte de groupe sanguin sur soi. Il met en place le cas échéant une prise en charge psychologique, peut orienter vers des associations de patients. Il traite les éventuelles maladies intercurrentes et/ou les effets indésirables des traitements de l'AHAI, s'assure de la bonne adhérence du patient à son traitement et fait en sorte d'éviter les arrêts intempestifs et ce en collaboration étroite avec le médecin spécialiste ou le médecin du centre de référence et/ou de compétence.

Informations utiles :

Informations générales : www.orpha.net (rubrique Cytopénies auto-immunes [terme générique])

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) : www.cerevance.org

Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, www.pti-ahai.fr

Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques, www.marih.fr

Société d'Immuno-Hématologie Pédiatrique : www.sitedelaship.fr

Associations de patients :

Association pour la recherche contre les maladies auto-immunes du sang O Cyto www.o-cyto.org

Association des Malades Atteints de Purpura Thrombopénique Immunologique
AMAPTI
www.amapti.org

Objectif du PNDS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier 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.

Cette maladie touchant toutes les tranches d'âge, il existe des spécificités liées à chaque âge, aussi bien pour l'abord diagnostique que pour la prise en charge thérapeutique. Ce document a été rédigé par des médecins hématologues et internistes pour la partie dédiée aux adultes et par des pédiatres, les spécificités pédiatriques étant à chaque fois soulignées.

Il s'agit d'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 (comorbidités, 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 cette mise à jour (Janvier 2017) prend en compte les données récentes de la littérature médicale notamment sur le plan thérapeutique.

Méthodologie

Les sources principales utilisées pour élaborer le guide ont été les suivantes :

- Le texte du 1^{er} PNDS élaboré en 2009 a servi de base de travail.
- Une synthèse des principales études et données actualisées (revue non exhaustive) publiées dans la littérature (PubMed) entre 2009 et Octobre 2016 concernant les modalités du diagnostic, les caractéristiques et le traitement de l'AHAI de l'adulte et de l'enfant.
- Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps);
- Documents des sites Internet Orphanet et de la Société Française d'Hématologie
- Recommandations de la Société Française d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP)

- La mise en application de ces recommandations dans cette nouvelle version actualisée du PNDS a été discutée et validée par un groupe de travail pluridisciplinaire incluant des hématologues, des internistes et des hémato-pédiatres. Une relecture critique a été faite dans un 2^{ème} temps par un groupe de relecteurs de ces différentes spécialités ainsi que par des représentants des associations de patients et de la médecine générale (Annexe 1).
- Pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis, en fonction des données de la littérature selon les niveaux de preuves explicités dans le tableau ci-dessous (référence HAS 2013).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Généralités sur les AHAI / Classification :

On distingue essentiellement selon les propriétés immuno-chimiques de l'auto-anticorps en cause:

Les anémies hémolytiques auto-immunes (**AHAI**) à **auto-anticorps « chauds »**, anticorps qui exercent leur activité hémolytique maximale à des températures proches de 37°C. Le test de Coombs direct actuellement appelé test direct à l'antiglobuline (TDA) est le plus souvent positif de type IgG ou IgG+ complément (anti-C₃) ; il s'agit du type d'AHAH le plus fréquent (~ 75% des cas) chez l'enfant comme chez l'adulte.

Des **AHAI à auto-anticorps « froids »**, anticorps (appelés « agglutinines froides ») dont l'activité hémolytique s'exerce pour des températures < 37°C avec un optimum thermique à + 4°C. Le TDA est dans ce cas le plus souvent positif de type complément (anti-C3d) isolé. La recherche d'agglutinines froides est positive à un titre significatif (seuil de positivité > 1/64, taux habituellement ≥ 1/500).

D'autres formes plus rares d'AHAI (tableau 1) telles que les formes « mixtes » ou l'exceptionnelle hémoglobinurie paroxystique *a frigore* peuvent également s'observer.

Outre cette classification qui repose sur les caractéristiques des auto-anticorps en cause, on distingue également les **AHAI primitives** ou « idiopathiques » des **AHAI secondaires** selon la présence ou non d'une affection non fortuite sous-jacente (cf. tableau 2 c).

Le syndrome d'Evans se définit par l'association simultanée ou dissociée dans le temps d'une AHAI à anticorps « chauds » et d'une thrombopénie et/ou d'une neutropénie auto-immune.

Chez l'adulte, l'association d'une AHAI à anticorps « chauds » à une hémopathie lymphoïde et en premier lieu à une leucémie lymphoïde chronique est fréquente surtout après l'âge de 60 ans alors que l'association d'une AHAI à une hémopathie maligne est exceptionnelle chez l'enfant. A noter qu'une AHAI peut précéder la survenue d'une hémopathie lymphoïde ou d'une tumeur solide de plusieurs mois ou années ce qui implique un suivi et une surveillance prolongés.

Une AHAI isolée ou s'intégrant dans le cadre d'un syndrome d'Evans peut s'associer ou révéler chez l'enfant un déficit immunitaire, soit sous la forme d'un syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS), ou d'un autre déficit immunitaire sous-jacent (DICV, syndrome de Wiskott Aldrich, syndrome IPEX, déficit en Stat5b, déficit en CD25, mutations CTLA-4 etc...). Un déficit immunitaire doit être suspecté et recherché en particulier dans les cas suivants : formes chroniques et/ou résistantes au traitement ; chez l'enfant de moins de 2 ans ; et/ou en cas de syndrome d'Evans ; en présence d'une autre maladie auto-immune associée (en particulier endocrinopathie) ; ou encore en cas d'hyperplasie des organes lymphoïdes et/ou de manifestations digestives (mutations CTLA4, déficit LRBA etc..) avec ou sans hypogammaglobulinémie. La recherche de consanguinité chez les parents et/ou d'antécédents familiaux de cytopénies auto-immunes chez les apparentés du 1^{er} ou 2^{ème} degré avec la réalisation d'un arbre généalogique est un élément d'orientation essentiel. Il existe de très rares syndromes génétiques associés à une augmentation du risque de cytopénies auto-immunes (délétion 22q11, syndrome de Kabuki) qui seront à évoquer selon le contexte.

Les principales caractéristiques (notamment immunobiologiques) des différentes formes d'AHAI sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous et les maladies ou circonstances associées aux formes secondaires d'AHAI à anticorps « chauds » sont répertoriées dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 1
Classification et caractéristiques principales des AHAI

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

Notes : TDA = test direct à l'antiglobuline ; MAF = maladie chronique des agglutinines froides, AF = agglutinines froides; Ac. = anticorps, LMNH = lymphome malin non hodgkinien

Tableau 2

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

1. Hémopathies lymphoïdes et autres hémopathies *

Leucémie lymphoïde chronique
Autres lymphomes malins non Hodgkinien de type B (lymphome de la zone marginale)
Leucémie aigue lymphoblastique B
Leucémie chronique à LGL (*large granular lymphocytes*)
Lymphadénopathie angio-immunoblastique
Lymphome de Hodgkin
Myélodysplasies
Myélofibrose

2. Autres tumeurs :

Thymome
Maladie de Castleman
Histiocytose sinusale de Rosai Dorfman
Kyste dermoïde de l'ovaire*
Carcinomes*

3. Maladies auto-immunes ou inflammatoires

Lupus systémique
Syndrome primaire des anti-phospholipides
Polyarthrite rhumatoïde*, Syndrome de Gougerot-Sjögren* (primitif ou secondaire)
Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn
Maladie de Biermer^{#*}
Myasthénie^{#*}
Hépatite auto-immune[#],
Hépatite à cellules géantes du nourrisson **
Thyroidites[#] (Hashimoto, Basedow)
Pneumopathie interstitielle lymphoïde[#]
Sarcoïdose*
Fasciite de Shulman*

4. Maladies infectieuses :

Mononucléose infectieuse (EBV)
Infection chronique par le VHC, VIH
CMV, Parvovirus B19
Tuberculose
Brucellose
Syphilis

5. Médicaments (cf. annexe 1)

6. Déficits immunitaires primitifs

Déficit immunitaire commun variable
ALPS** et syndrome « ALPS-like »
Syndrome IPEX**
Syndromes génétique : syndrome de Wiskott-Aldrich**, syndrome de Kabuki**
Déficits immunitaires combinés humoraux et cellulaires**
Syndromes avec auto-immunité et/ou lymphoprolifération et/ou déficit immunitaire dus à des mutations des gènes CTLA4, LRBA, ou Stat3**

7. Divers :

Grossesse[#]
Maladie associée aux IgG4**
Post-allogreffe de moelle, syndrome de Di George

Notes : * maladies concernant en grande majorité des adultes, ** affections révélées quasi-exclusivement dans l'enfance, # pour ces maladies, il s'agit plus de maladies auto-immunes ou de circonstances pouvant être associées à une AHAI que de causes d'AHAI et de formes secondaires proprement dites. ALPS = *Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome* ; IPEX = *Immune dysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome*)

Diagnostic initial d'AHAI

Evaluation initiale

Objectifs principaux :

Confirmer le diagnostic d'AHAI;
Rechercher une maladie sous-jacente;
Etablir un pronostic.

Symptômes révélateurs:

La symptomatologie est variable en fonction du type d'hémolyse :

- présentation aiguë et brutale (hémolyse intra-vasculaire): fièvre, frissons, douleurs lombaires, ictère, hémoglobinurie (urines foncées « rouge porto ») associés à un syndrome anémique marqué (tachycardie, pâleur, dyspnée d'effort...).
- symptomatologie d'apparition plus progressive (hémolyse intra-tissulaire): syndrome anémique (asthénie, palpitations, dyspnée d'effort...), subictère conjonctival ± ictère cutané, splénomégalie
- symptômes non spécifiques chez le jeune enfant : fièvre, vomissements, difficultés d'alimentation.

Examens complémentaires utiles pour le diagnostic d'AHAI :

1. Hémogramme + compte des réticulocytes :

Il met en évidence une anémie normochrome, régénérative (réticulocytes > 120-150 Giga /L), le plus souvent discrètement macrocytaire sur les données de l'automate, du fait de l'hyper-réticulocytose (mais sans macrocytose avérée sur le frottis). Il peut s'y associer la présence d'érythroblastes circulants en cas de régénération médullaire importante. Le taux de réticulocytes peut cependant être normal voir bas dans les premiers jours (sidération médullaire, auto-immunité dirigée contre les précurseurs, primo-infection par le parvovirus B19).

Une thrombopénie et/ou une neutropénie d'intensité variable peuvent s'observer en cas de syndrome d'Evans.

A noter qu'en présence d'agglutinines froides à titre élevé (maladie des agglutinines froides), une agglutination dans le tube peut survenir rendant impossible la détermination du nombre de globules rouges et de l'hématocrite (mais n'empêchant normalement pas l'évaluation du taux d'hémoglobine). En

pareil cas, le tube doit être acheminé le plus rapidement possible au laboratoire et transporté à 37°C.

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 sans macrocytose des GR matures. 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) surtout en présence d'une thrombopénie associée, traduisant une hémolyse mécanique (= microangiopathie thrombotique), et/ou d'une défaillance d'organe, doit faire suspecter en priorité un PTT qui nécessite une prise en charge urgente selon des modalités thérapeutiques différentes de celles de l'AHAI. D'autres causes d'anémie hémolytique constitutionnelle (pathologie de membrane, hémoglobinopathie, déficit en G6PD...) ou acquise (accès palustre...) peuvent être suspectées ou confirmées par les données du frottis sanguin et permettre d'infirmer le diagnostic d'AHAI.

3. Examens permettant d'affirmer l'hémolyse :

- Augmentation de la bilirubine non conjuguée (= bilirubine libre) plasmatique.
- Augmentation du taux de LDH.
- Diminution du taux d'haptoglobine qui reste le marqueur le plus sensible d'hémolyse.
- En cas d'hémolyse intra-vasculaire marquée, hémoglobinémie et/ou hémoglobinurie, hémosidérinurie.

4. Confirmation du caractère auto-immun de l'anémie :

Cette confirmation repose sur le test direct à l'anti-globuline (TDA) ou test de Coombs direct, test semi-quantitatif dont la positivité signe la présence d'anticorps (correspondant à des auto-anticorps dans le contexte d'AHAI) 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 TDA négatif la présence d'anticorps de type IgA doit être systématiquement recherchée. En cas de TDA de type complément (anti-C3d) isolé, une recherche spécifique et un titrage des agglutinines froides doivent être réalisés. Le test indirect à l'antiglobuline ou Coombs indirect est positif dans environ 50% des cas d'AHAI à anticorps « chauds » et de fait la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) s'avère dans ce cas également positive du fait de la présence de l'auto-

anticorps dans le sérum. Le test d'éluion peut permettre de définir la spécificité des anticorps vis-à-vis des antigènes de groupes sanguins et le titrage des anticorps peut être réalisé mais ces tests ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires et ne sont pas indispensables au diagnostic en pratique courante.

5. Rechercher une maladie/cause associée, quels examens et dans quel but ?

Le bilan étiologique est conditionné par le résultat du TDA.

Chez l'adulte, il faut bien différencier les AHAI à auto-anticorps « chauds » où une maladie associée est présente dans environ 50% des cas (cf. tableau 2), 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.

Chez l'enfant, les AHAI avec agglutinines froides qui ne représentent que 15-20% des cas, sont le plus souvent post-infectieuses. Dans les AHAI à anticorps « chauds », les plus fréquentes, une infection peut être présente au diagnostic initial dans 10 à 15% des cas. Les AHAI à Ac. « chauds » sont associées à d'autres anomalies immunologiques (autres auto-anticorps notamment), présentes dès le diagnostic ou apparaissant en cours d'évolution dans environ 30% des formes d'AHAI isolées, et 70% des syndromes d'Evans. La suspicion et/ou recherche d'un déficit immunitaire sous-jacent justifie un contact précoce avec le centre de compétence proche du domicile du patient, et un suivi spécialisé prolongé lorsqu'un déficit immunitaire sous-jacent est confirmé.

Dans le tableau 3 ci-après figurent les examens complémentaires recommandés pour rechercher, en fonction de l'histoire familiale et du contexte clinique, une affection associée sous-jacente chez l'adulte ou l'enfant atteint d'une AHAI à Ac. « chauds ».

L'AHAI à **auto-Ac. « froids »** (TDA + de type complément isolé) est le plus souvent, chez l'enfant ou l'adulte jeune, d'origine post-infectieuse (*Mycoplasma pneumoniae*, virus EBV, CMV...) et transitoire.

Chez l'adulte de 50 ans et plus, elle évolue au contraire sur un mode chronique et est 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, dans le cadre d'une **maladie chronique des agglutinines froides (MAF)**. C'est l'IgM monoclonale qui porte dans ce cas l'activité auto-anticorps à type d'agglutinine froide qui provoque une agglutination des hématies au froid. La MAF est soit « primitive » (cas le plus fréquent) et se distingue alors de la macroglobulinémie de Waldenström par ses caractéristiques cytologiques (absence d'hyperlymphocytose sanguine ou médullaire) ou immunohistochimiques (absence d'infiltration lympho-plasmocytaire sur la biopsie médullaire) et par l'absence de mutation MYD88, soit « secondaire » (~10% des cas) et associée à une hémopathie lymphoïde de bas grade dûment caractérisée (maladie de Waldenström, lymphome de la zone marginale ou lymphome lymphocytaire) sous-jacente (tableau 4).

Tableau 3
Examens à visée étiologique à réaliser au diagnostic d'AHAI
à auto-anticorps « chauds »

Maladie recherchée	Examens recommandés à titre systématique	Examens non systématiques, à discuter (fonction du contexte)
Maladie auto-immune (Lupus systémique, syndrome des anti-phospholipides)	Recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) et si AAN +, recherche d'anti-antigènes nucléaires solubles ou anti-ECT, et Ac. anti-ADN natifs	Recherche d'anticorps anti-phospholipides : Ac. anticardiolipides IgG et IgM, Ac.anti-β2gp1 et recherche d'anticoagulant circulant de type lupique, en cas de lupus, d'antécédent de thrombose et/ou avant splénectomie Fractions du complément C3, C4 et CH50
Hémopathie lymphoïde*	Electrophorèse des protéines sériques + immuno-électrophorèse des protéines sériques (=immunofixation). Immuno-phénotypage des lymphocytes B circulants Scanner thoraco-abdomino-pelvien	Biopsie ostéo-médullaire si présence: d'un pic monoclonal, d'adénopathies profondes, d'une splénomégalie disproportionnée avec le degré de l'hémolyse, d'une hypogammaglobulinémie Biopsie ganglionnaire ± analyse cytogénétique en cas d'adénopathie d'allure pathologique
Tumeurs solides	Scanner thoraco-abdomino-pelvien*	
Déficit Immunitaire	Dosage pondéral des Ig (IgG, IgA, IgM) Phénotypage lymphocytaire T, B, NK**	Si hypogammaglobulinémie : Sérologies vaccinales (tétanos..) ± virales Phénotypage des lymphocytes B ± T naïfs et mémoires
Infection	Sérologies VHC, VIH Sérologie VHB (pré-thérapeutique avant rituximab car risque de réactivation)	CMV, EBV (si syndrome mononucléosique et/ou contexte évocateur) Sérologie ± PCR Parvovirus B19 (si taux de réticulocytes bas) Sérologie syphilis

Notes : * Examens complémentaires ou maladie(s) propres à l'AHAI de l'adulte ;
** examens complémentaires ou maladie(s) propres à l'AHAI de l'enfant.

Tableau 4

Examens complémentaires à réaliser devant une AHAI à anticorps « froids » de l'adulte

Maladie recherchée	Examens recommandés à titre systématique	Examens non systématiques (à discuter en fonction du contexte)
Hémopathie lymphoïde	<p>Electrophorèse des protéines sériques, Immunoélectrophorèse des protéines sériques,</p> <p>Scanner thoraco-abdomino-pelvien</p> <p>Immuno-phénotypage des lymphocytes B circulants (en l'absence de contexte infectieux évident)</p>	<p>Biopsie ostéo-médullaire (notamment si pic > 5 g/l et/ou syndrome tumoral)</p> <p>Biopsie ganglionnaire</p> <p>Dosage du complément* CH50, C3 et C4 (consommation non spécifique)</p>
Infection		<p>Sérologie mycoplasme</p> <p>Sérologies VIH, VHC, EBV, CMV, Parvovirus B19 ; PCR EBV, CMV</p>

Note : * peut refléter une consommation non spécifique liée à l'hémolyse

6. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel d'une AHAI se résume aux autres causes d'hémolyse constitutionnelle (anomalies de membrane, hémoglobinopathies, déficits enzymatiques) ou acquise. La présence de sphérocytes sur le frottis sanguin est fréquente dans l'AHAI mais devra faire exclure si le TDA est négatif le diagnostic de microsphérocytose héréditaire (maladie de Minkowski-Chauffard) dont le diagnostic peut être confirmé par un test EMA ± une ektacytométrie.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, un TDA positif isolément peut s'observer chez des patients atteints de maladie auto-immune (Lupus par exemple) ou d'hémopathie lymphoïde chez l'adulte (LLC surtout) ou encore d'infection par le VIH, et n'est donc pas suffisant pour retenir le diagnostic d'AHAI et ce même chez un patient anémique, en l'absence d'hémolyse associée. Des patients atteints d'anémie hémolytique constitutionnelle (drépanocytose par exemple) et exposés à des transfusions répétées, peuvent avoir un TDA positif du fait de la présence d'allo-anticorps anti-globules rouges sans pour autant avoir d'AHAI.

Le diagnostic d'AHAI à TDA négatif (environ 3 à 5% des AHAI) doit rester quant à lui un diagnostic d'exclusion et ne pas être porté par excès. Si d'authentiques AHAI à TDA négatif sont possibles, notamment dans le contexte d'un ALPS sous-jacent ou d'une LLC déjà traitée, il convient notamment d'exclure auparavant d'autres causes d'hémolyse acquise comme notamment l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Le principal diagnostic différentiel du syndrome d'Evans est la microangiopathie thrombotique (MAT) et en particulier le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) auto-immun (activité ADAMTS13 < 5%). En présence d'une anémie hémolytique avec thrombopénie, la présence de schizocytes en nombre important (> 5%) sur le frottis sanguin est clairement en faveur du diagnostic de MAT à type soit de PTT soit de SHU typique ou atypique en cas d'atteinte rénale prédominante avec une créatinine > 200 µmol/l. La difficulté tient au fait qu'un TDA faiblement + peut parfois s'observer dans un contexte de PTT auto-immun authentique et qu'inversement il n'est pas exceptionnel de voir quelques schizocytes sur le frottis sanguin dans un authentique syndrome d'Evans. Dans ces cas difficiles, la présence de manifestations neurologiques (PTT) et/ou rénales (SHU) et/ou de fièvre (PTT), et l'absence de syndrome hémorragique cutanéomuqueux franc en dépit d'une thrombopénie parfois profonde sont autant d'arguments qui plaident en faveur d'une MAT plutôt que d'un syndrome d'Evans. A noter que dans certains contextes tels que le lupus systémique, les patients ont un risque accru à la fois de PTT et de syndrome d'Evans.

En cas d'anémie hémolytique acquise isolée ou associée à une thrombopénie avec un TDA négatif et en l'absence de schizocytose ou d'autre anomalie notable sur le frottis sanguin, le principal diagnostic différentiel chez l'adulte est l'HPN et cela implique la recherche d'un « clone HPN » par cytométrie en flux sur le sang périphérique.

Enfin, une carence profonde en vitamine B12 liée ou non à une maladie de Biermer peut se révéler par une anémie macrocytaire ± associée à une thrombopénie et/ou une leucopénie modérées et à un taux de LDH franchement élevé (secondaire à un avortement intra-médullaire des progéniteurs érythroïdes) avec la présence de nombreux schizocytes sur le frottis sanguin. Dans ce contexte précis néanmoins, les réticulocytes ne sont pas augmentés et le TDA est négatif.

7. Établir un pronostic :

Les âges extrêmes de la vie (< 1 an ou > 75 ans) et/ou l'existence d'une cardiopathie sous-jacente et/ou d'une maladie pulmonaire ou neuro-vasculaire 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 ≤ 5g/dL) et/ou d'installation brutale surtout chez l'adulte chez lequel les capacités d'adaptation sur le plan cardio-vasculaire sont moindres que chez l'enfant et/ou en cas de réticulocytopenie. Le pronostic global des AHAI secondaires est également conditionné par la gravité potentielle de la

maladie sous-jacente. Il semble également comme cela est bien établi dans d'autres formes d'anémies hémolytiques que le risque thrombotique soit augmenté au cours des hémolyses auto-immunes. Ce risque de thrombose contribue à la morbi-mortalité de l'AHAI surtout chez l'adulte.

Globalement, chez l'adulte la mortalité varie entre 8 et 15% dans les séries de la littérature ; elle peut être directement liée à la sévérité de l'AHAI elle-même mais également être liée à une complication infectieuse favorisée par le traitement ou encore à la maladie sous-jacente (notamment en cas d'hémopathie lymphoïde associée).

La MAF évolue par poussées d'hémolyse intra-tissulaire ± intra-vasculaire parfois sévères favorisées par l'exposition au froid et/ou la survenue d'infections intercurrentes. L'acrocyanose au froid et/ou l'anémie hémolytique sont habituellement au premier plan et peuvent altérer la qualité de vie mais ne mettent que rarement en jeu le pronostic vital. L'hémopathie lymphoïde B (IgM monoclonale) est le plus souvent indolente et la transformation en lymphome de haut grade reste l'exception. Le traitement doit être conditionné par la sévérité de l'anémie hémolytique afin de ne pas exposer les patients souvent âgés à un risque infectieux trop important. Malgré l'absence de traitement curatif, le pronostic à long terme est le plus souvent favorable.

Le pronostic du **syndrome d'Evans** peut être sévère : risque hémorragique chez l'enfant, où la sévérité de la thrombopénie prime le plus souvent sur le retentissement de l'AHAI, et risques cardio-vasculaires liés à la sévérité de l'anémie chez l'adulte. A tout âge, la morbi-mortalité peut également être majorée par la maladie sous-jacente (déficit immunitaire, hémopathie lymphoïde...) dans les formes secondaires et/ou les traitements immunosuppresseurs administrés.

Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'AHAI

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 le plus proche possible de la normale évitant au patient des conséquences fonctionnelles et/ou des complications cardiovasculaires.

De permettre une qualité de vie satisfaisante.

Les **professionnels impliqués dans la prise en charge** thérapeutique des patients atteints d'AHAI sont :

Le médecin spécialiste (médecin interniste, ou hématologue d'adulte ou hémato-pédiatre) aidé des laboratoires d'hémato-immunologie pour la confirmation du

diagnostic, la mise en route du traitement et son suivi, la surveillance des complications éventuelles.

Le médecin traitant référent (généraliste ou pédiatre) pour le suivi du traitement, la prévention, le dépistage et la prise en charge des effets secondaires notamment infectieux.

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 médecin interniste;

Médecin urgentiste voire réanimateur dans de rares situations particulièrement graves

Chirurgien et anesthésiste (si splénectomie).

Endocrinologue (en cas de diabète cortico-induit, pathologie endocrinienne associée, retentissement statural de la corticothérapie chez l'enfant).

Si nécessaire, le recours à des professionnels paramédicaux peut s'avérer utile :
Infirmier(e) ;

Diététicien(ne) pour les règles hygiéno-diététiques à respecter sous corticoïdes
Psychologue, pour soutien à l'adaptation du projet de vie

Si nécessaire, d'autres professionnels :

Enseignant en activités physiques adaptées pour l'aménagement des activités sportives (enfant et adolescent)

Mesures générales symptomatiques pour toute forme d'AHAI

En fonction des signes de gravité cliniques ou biologiques au diagnostic d'AHAI, une hospitalisation urgente en milieu spécialisé (réanimation si besoin) est à discuter, afin de prendre en charge l'anémie aiguë, d'initier les traitements spécialisés, et de surveiller la période initiale en cas d'anémie profonde et/ou mal tolérée (sujet âgé avec comorbidités cardio-vasculaires ou enfant en bas âge).

Maintien d'une bonne hydratation, à adapter à l'état cardio-vasculaire du patient, pour prévenir les conséquences rénales de l'hémolyse (surtout si hémolyse intra-vasculaire).

Supplémentation systématique en acide folique afin de prévenir une carence en folates secondaire à l'hémolyse chronique et recherche d'une éventuelle carence martiale à corriger.

Mesures de protection vis-à-vis du froid (port de gants etc.) dans le cas de la MAF.

Prévention des infections opportunistes chez l'adulte et en particulier de la pneumocystose en cas de traitement par corticoïdes ± immunosuppresseur prolongé et/ou d'association d'une corticothérapie au rituximab en privilégiant un traitement par sulfaméthoxazole (ou en cas d'allergie, aérosols de pentacarinat ou atovaquone per os). Chez l'enfant, comme chez l'adulte, substitution par IgIV toutes les 3 semaines (ou par voie sc hebdomadaire), en cas d'hypogammaglobulinémie symptomatique, primitive ou secondaire au traitement par rituximab.

Traitement probabiliste précoce de toute infection bactérienne (ou virale si celle-ci est accessible à un traitement) suspectée pouvant aggraver ou pérenniser l'hémolyse.

Prévention de complications infectieuses avec la mise à jour régulière des vaccinations conformément au calendrier vaccinal (à l'exception des vaccins vivants atténués en cas d'immunodépression), une vaccination annuelle contre la grippe saisonnière et une **vaccination anti-pneumococcique** (à faire avant le rituximab si ce traitement est envisagé) et vaccinations usuelles avant une éventuelle splénectomie (voir page 37).

Transfusion :

Une transfusion est parfois nécessaire 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. Le rendement transfusionnel est souvent médiocre mais peut clairement aider à « passer un cap » aigu en cas de risque vital. Le risque de provoquer par le biais de la transfusion une hémolyse intravasculaire et d'aggraver transitoirement la symptomatologie initiale existe mais ce risque reste relativement faible. L'identification de concentrés érythrocytaires parfaitement compatibles par l'EFS est souvent illusoire du fait de l'agglutination des hématies du panel par les anticorps du receveur (le plus fréquent), et/ou du risque lié à la présence d'un allo-anticorps masqué par la présence des auto-anticorps (le plus dangereux). La décision de transfusion nécessite une concertation étroite entre le médecin spécialiste clinicien et le médecin de l'établissement français du sang pour en évaluer le rapport risques/bénéfices. Compte tenu de la présence d'auto-anticorps souvent polyspécifiques, les concentrés phénotypés les « plus compatibles possibles » doivent être proposés et le médecin hémobiologiste délivrant les produits sanguins labiles doit être informé du contexte et du diagnostic d'AHAI. Le choix des concentrés érythrocytaires (comptabilisés ABO et Rhésus) est facilité lorsque le patient n'a jamais été transfusé au préalable et qu'il n'y a jamais eu d'antécédent de grossesse si il s'agit d'une femme en sachant toutefois qu'une fausse couche parfois passée inaperçue expose en théorie au risque d'alloimmunisation érythrocytaire. La transfusion doit être débutée à faible débit (2mL/mn ou 1 ml/kg/heure chez l'enfant), puis, après 10-15 mn, poursuivie à 5mL/mn (maximum 4 ml/kg/heure avec paliers intermédiaires progressifs chez l'enfant) en l'absence de signe d'intolérance et de situation à risque de surcharge. Il convient

toutefois de rappeler que sur le plan médico-légal, la durée de transfusion d'un concentré érythrocytaire ne doit pas excéder 2 heures.

En cas d'AHAI à auto-anticorps « froids », les concentrés érythrocytaires pourront être réchauffés à 37°C juste avant la transfusion à l'aide d'un « réchauffeur » adapté branché directement sur le système de perfusion.

Agents stimulants l'érythropoïèse (Erythropoïétine recombinante) :

Par analogie avec l'utilisation des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI), le recours ponctuel à un agent stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine recombinante) peut s'avérer utile dans les formes sévères AHAI à anticorps « chauds » ou « froids » dépendantes des transfusions lorsque le niveau de la réticulocytose est inadapté comparé au degré de l'anémie. Sur la base essentiellement de données empiriques (non publiées) du centre de référence et de quelques données rétrospectives issues de la littérature, ce traitement (prescription hors AMM) peut aider à « passer le cap » dans l'attente d'une réponse au traitement « spécifique » (grade C) dans les cas des AHAI à anticorps « chauds » ou de limiter le recours aux transfusions dans la MAF. En l'absence d'AMM et de recommandations précises, il n'est pas possible de proposer un schéma type tout en sachant que les doses habituellement utilisées correspondent en règle générale à des doses 3 à 4 fois plus importantes que celles habituellement préconisées au cours de l'insuffisance rénale chronique terminale. L'efficacité et la tolérance de cette stratégie et notamment le risque de thrombose devront être confirmés dans des études prospectives et dans l'état actuel des connaissances, ce traitement doit être réservé à des situations d'impasse thérapeutique après avis spécialisé.

Les échanges plasmatiques :

Le recours aux échanges plasmatiques ne semble pas améliorer le rendement transfusionnel et il doit être restreint aux seuls cas d'AHAI gravissimes avec mise en jeu du pronostic vital (grade C) pour lesquels il existe quelques données publiées chez l'adulte et ce, dans l'attente de l'efficacité d'autres traitements (rituximab, splénectomie ou autre).

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 essentiellement sur la base de données empiriques et observationnelles (grade C). La posologie initiale est de 1 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent chez l'adulte ou, par analogie avec le schéma utilisé dans le syndrome néphrotique de

l'enfant, de 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent chez l'enfant (grade C), à maintenir pendant 3 à 4 semaines. Dans les formes graves et par analogie à d'autres maladies auto-immunes (grade B/C), 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 sans dépasser 1000 mg, de J1 à J3) ou encore de dexaméthasone à forte dose (40mg J1-J4) en sachant toutefois qu'il n'y a pas d'études randomisée disponible dans l'AHAI à Ac. « chauds » ayant comparé différentes modalités de la corticothérapie entre elles (prednisone, méthylprednisolone, dexaméthasone).

Lorsque la corticothérapie est initialement efficace, elle doit être poursuivie en association aux mesures décrites dans la section « éducation thérapeutique ». La durée totale du traitement par corticoïdes n'est pas consensuelle et repose en grande partie sur des données empiriques. La durée de traitement préconisée de façon empirique en France a longtemps été, chez l'adulte comme chez l'enfant, de 12 à 18 mois, durée clairement surestimée. A la vue d'études contrôlées récentes rapportées chez l'adulte, il s'avère qu'environ 1/3 des patients obtient une rémission prolongée après une corticothérapie seule à dose rapidement dégressive avec un arrêt en 3 à 4 mois après l'obtention de la réponse initiale (grade B). De même chez l'enfant, sur des données non publiées du centre de référence, une corticothérapie de 4 à 6 mois permet une guérison au long terme dans la moitié des cas. Il paraît donc licite de recommander de poursuivre, chez les patients bons répondeurs (voir critères de réponse dans tableau 5), la **corticothérapie pour une durée minimale de 3 mois (et ne devant pas excéder 6 mois) après l'obtention d'une réponse complète initiale**. La décroissance doit être progressive, par paliers de 10-15 jours, rapide jusqu'à 0.5 mg/kg/j, puis plus lente ensuite.

Chez tous les patients, afin de limiter les effets secondaires notamment infectieux, il faut s'efforcer d'atteindre le plus « rapidement possible » la **dose minimale efficace** correspondant à la dose permettant de maintenir une rémission au moins partielle de l'AHAI (taux d'Hb \geq 10 g/dl avec au moins un gain de 2 g par rapport au taux initial) avec des paliers de décroissance tous les 10 jours en moyenne à compter de la dose initiale. Chez un sujet âgé et/ou porteur de nombreuses comorbidités (diabète, hypertension, obésité...) le recours précoce au rituximab est licite (grade A/B) afin de limiter les effets secondaires d'une corticothérapie à forte dose.

Chez l'enfant, le passage de la corticothérapie un jour sur deux, parfois utilisé pour préserver la croissance staturale, n'est pas recommandé dans ce contexte de maladies auto-immunes, car source de rechutes.

En cas de rechute sous corticothérapie, une réponse peut généralement être à nouveau obtenue après augmentation de la dose à l'équivalent d'au moins 1 à 2 paliers de dose supérieure par rapport au dernier seuil minimal efficace et l'indication du rituximab (grade B) doit alors se discuter chez l'adulte.

Dans environ 70% des cas, la corticothérapie ne peut être arrêtée sans rechute et un traitement d'entretien au long cours à faible dose doit être maintenu pour maintenir au moins une rémission partielle. On parle alors d'AHAI cortico-dépendante avec un seuil de corticodépendance variable selon les patients (en règle générale entre 10 et 15 mg/j d'équivalent prednisone).

- **Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV)**

Contrairement au PTI et dans la limite des rares données disponibles dans la littérature, l'efficacité des IgIV est relativement faible (40 à 50% de réponse initiale) au cours de l'AHAI à anticorps « chauds » de l'enfant comme de l'adulte. En conséquence, le recours aux IgIV qui n'ont pas d'AMM dans cette indication, n'est pas recommandé en pratique courante à l'exception de formes particulièrement sévères, cortico-résistantes et dépendantes des transfusions (grade C). Les doses à utiliser sont, en l'absence de données et par analogie avec le PTI, de 1 à 2 g/kg. Il est à noter que l'administration d'IgIV peut parfois entraîner une hémolyse et peut par ailleurs potentiellement augmenter le risque thrombotique dans ce contexte. Il n'y a pas de données disponibles dans la littérature permettant de savoir si l'administration d'IgIV est de nature à améliorer le rendement transfusionnel dans l'AHAI.

- **Rituximab (hors AMM, RTU en cours)**

Si la corticothérapie s'avère totalement inefficace avec nécessité d'un support transfusionnel après 2 semaines de traitement bien conduit, (environ 10 à 15% des patients), une deuxième ligne de traitement doit être discutée précocement en lien avec un centre spécialisé. Actuellement et sur la base de 2 essais contrôlés récents réalisés chez l'adulte, le rituximab (hors-AMM, RTU en cours) est le médicament qui a le meilleur rapport bénéfice/risques (grade A/B). Il peut être utilisé soit selon le schéma classique de 4 injections hebdomadaires à 375 mg/m² pendant 4 semaines, soit selon le schéma type « polyarthrite rhumatoïde » correspondant une dose fixe de 1000 mg à 2 semaines d'intervalle (J1 et J15). Le taux de réponse globale à 1 an avec l'un ou l'autre de ces schémas est identique et égal à 75%. L'efficacité et la tolérance sont comparables chez l'enfant et chez l'adulte atteint d'AHAI (2 méta-analyses) : les mêmes recommandations sont donc proposées chez l'enfant.

Le recours au rituximab est également licite chez l'enfant comme chez l'adulte à visée « d'épargne cortisonique », en cas de cortico-dépendance avérée (> 10 mg/j) ou de rechute précoce (dans les 6 mois) de l'AHAI après l'arrêt de la corticothérapie.

Compte tenu notamment du risque d'hypogammaglobulinémie post-rituximab parfois prolongée, Il est recommandé à chaque fois que cela est possible de procéder avant le rituximab à des vaccinations comparables à celles recommandées avant une splénectomie (cf. page 39) et dirigées en priorité

contre le pneumocoque, à faire si possible au moins 2 semaines avant la 1^{ère} administration de rituximab.

Il est recommandé de surveiller régulièrement (tous les 6 mois en moyenne), pendant au moins les 2 à 3 ans qui suivent un traitement par rituximab, le dosage pondéral des Ig (taux d'IgG, IgA et IgM). Une hypogammaglobulinémie, symptomatique ou non, peut survenir après un traitement par rituximab. La mise en route d'un traitement substitutif par Immunoglobulines polyvalentes (injections toutes les 3 semaines par voie IV ou schéma hebdomadaire si administration par voie SC) doit être discutée avec le centre spécialisé en cas d'hypogammaglobulinémie symptomatique avec comme objectif l'obtention d'un taux résiduel d'Ig $\geq 8\text{g/L}$. En cas d'apparition d'une hypogammaglobulinémie, il est recommandé de contrôler le taux de lymphocytes B CD19⁺ du sang périphérique ainsi qu'une étude détaillée des sous-populations lymphocytaires afin de ne pas méconnaître un déficit immunitaire primitif « démasqué » par le rituximab.

L'administration de rituximab est possible en cas d'AHAI sévère et corticodépendante associée à un déficit immunitaire de type commun variable (DICV) mais dans ce cas, un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes doit être (s'il n'est pas déjà institué avant) systématiquement envisagé après le rituximab afin de minimiser le risque infectieux.

Chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (Ag HbS + ou Ac. Anti-Hbc +), si l'indication du rituximab est retenue, un traitement anti-viral doit être administré en parallèle pour prévenir le risque de réactivation virale.

- **Danazol (hors-AMM):**

Il s'agit d'un androgène de synthèse pouvant potentiellement agir en stimulant l'érythropoïèse. Sur la base de quelques études rétrospectives anciennes, il pourrait avoir, à la dose moyenne de 400 mg/j, un effet « d'épargne cortisonique » dans l'AHAI à anticorps « chauds » en association à la corticothérapie en cas de cortico-dépendance (grade C). Son utilisation au long cours est toutefois limitée par sa toxicité hépatique et ses effets androgéniques (hirsutisme notamment) qui en limitent l'utilisation chez la femme et chez l'enfant. et chez l'homme âgé en cas de pathologie prostatique sous-jacente. Il convient également de rappeler le risque potentiel de thrombose associé à l'utilisation des androgènes.

- **Splénectomie :**

Elle est indiquée en 3^{ème} ligne de traitement chez l'adulte en cas d'échec et/ou rechute après corticothérapie et rituximab (grade B/C). Il n'y a pas d'étude disponible à ce jour permettant de hiérarchiser la place de la splénectomie dans l'AHAI à anticorps « chauds » par rapport à un traitement par immunosuppresseur de type azathioprine ou mycophénolate mofetil. Les taux de rémission à long terme de l'AHAI après splénectomie sont, selon les études, de

50 à 70% chez l'adulte, moins importants en cas de syndrome d'Evans dans l'expérience du centre de référence pédiatrique. Les risques infectieux au long cours qui ne sont qu'en partie diminués par les vaccinations préalables (cf. page 39) s'ajoutent à ceux du terrain sous-jacent, et des autres immunosuppresseurs. La morbi-mortalité péri-opératoire a nettement diminué grâce à la généralisation de la coélioscopie, cependant le risque de thrombose veineuse, notamment de thrombose dans le système veineux portal en post-opératoire est particulièrement important dans le contexte d'hémolyse active. Ce risque doit être pris en compte et la prévention vis-à-vis du risque de thrombose veineuse doit être optimal dans la période péri et post-opératoire avec un recours systématique à une héparine de bas poids moléculaire à dose préventive. Le rapport bénéfices/risques de la splénectomie doit être soigneusement évalué chez les patients ayant des antécédents thrombo-emboliques et/ou chez les patients atteints d'AHAI secondaire à un lupus et/ou à un syndrome des antiphospholipides.

La splénectomie est fortement déconseillée dans le cadre d'un ALPS du fait d'une majoration importante du risque infectieux.

Chez l'enfant, elle ne peut être discutée et envisagée qu'à partir de l'âge de 5 voire 7 ans, en cas de forme réfractaire à plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs du fait d'un risque infectieux à germes encapsulés (pneumocoque surtout) notoirement accru dans cette tranche d'âge.

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

- **Les immunosuppresseurs ou agents cytotoxiques:**

Ces traitements sont à envisager, comme dans d'autres maladies auto-immunes, soit en 4^{ème} ligne en cas d'échec du rituximab et de la splénectomie, soit en 3^{ème} ligne avant splénectomie en cas de contre-indication à l'intervention ou de refus du patient de la splénectomie ou chez l'enfant pour retarder ou si possible éviter le recours à une splénectomie (grade C). Globalement sur la base d'études rétrospectives portant le plus souvent sur un nombre faible de patients, leur efficacité est estimée entre 40 et 60%.

- **Azathioprine (AMM) :**

A la dose moyenne de 2 mg/kg/jour, en une prise, une rémission est obtenue dans 50 à 60% des cas ; une durée de traitement de 3-4 mois est souvent nécessaire avant de pouvoir statuer sur son efficacité. En cas d'efficacité le traitement peut être poursuivi 18 mois à 2 ans. Ce traitement est habituellement bien toléré et peut être utilisé chez la femme enceinte. L'intérêt d'une étude systématique du polymorphisme de la TPMT et des dosages de métabolites 6TGN et 6MMP, afin d'adapter les doses et de limiter le risque d'effets secondaires et/ou d'adapter la dose en l'absence d'efficacité, restent débattus. Des données préliminaires chez l'enfant plaident en faveur de l'intérêt de ces

tests et chez l'adolescent notamment, les dosages des métabolites sont aussi un moyen de vérifier l'adhésion au traitement.

- **Mycophénolate mofetil (hors AMM) :**

Chez l'enfant et sur la base de quelques séries de la littérature, ce traitement permet, lorsqu'il est utilisé à la posologie de 600 mg/m² x 2/j dans l'AHAI isolée ou associée à un syndrome d'Evans, d'obtenir une réponse en 3 à 4 mois chez environ 50 à 60% des patients (grade C). Les dosages sanguins (AUC) peuvent être utiles, d'une part pour adapter les doses et limiter le risque d'effets secondaires et d'autre part pour adapter les doses en cas d'inefficacité. Dans l'AHAI de l'adulte pour laquelle il existe moins de données, la dose moyenne utilisée est de 2 g/j. Le MMF est formellement contre-indiquée en cas de grossesse ou de désir de grossesse du fait d'un risque d'embryo-foeto toxicité et une contraception est obligatoire chez les femmes en âge de procréer. Une feuille d'information spécifiant les risques en lien avec la grossesse sous MMF doit être remise aux patientes concernées.

- **Ciclosporine A (hors AMM) :**

A la dose moyenne de 3 à 5 mg/kg/j, la ciclosporine A entraîne une réponse dans 50 à 60% de cas. La surveillance régulière du taux résiduel de ciclosporinémie permet de vérifier l'observance, et d'adapter la dose en cas d'intolérance et/ou d'inefficacité. Ce médicament a principalement été utilisé chez les enfants et parfois en association au mycophénolate mofétil.

- **Sirolimus (hors AMM) :**

L'efficacité du sirolimus a été rapportée chez des enfants atteints d'ALPS ; dans des AHAI survenant après transplantation ou encore pour traiter des formes d'AHAI associée à certains déficits immunitaires primitifs.

- **Cyclophosphamide (hors AMM) :**

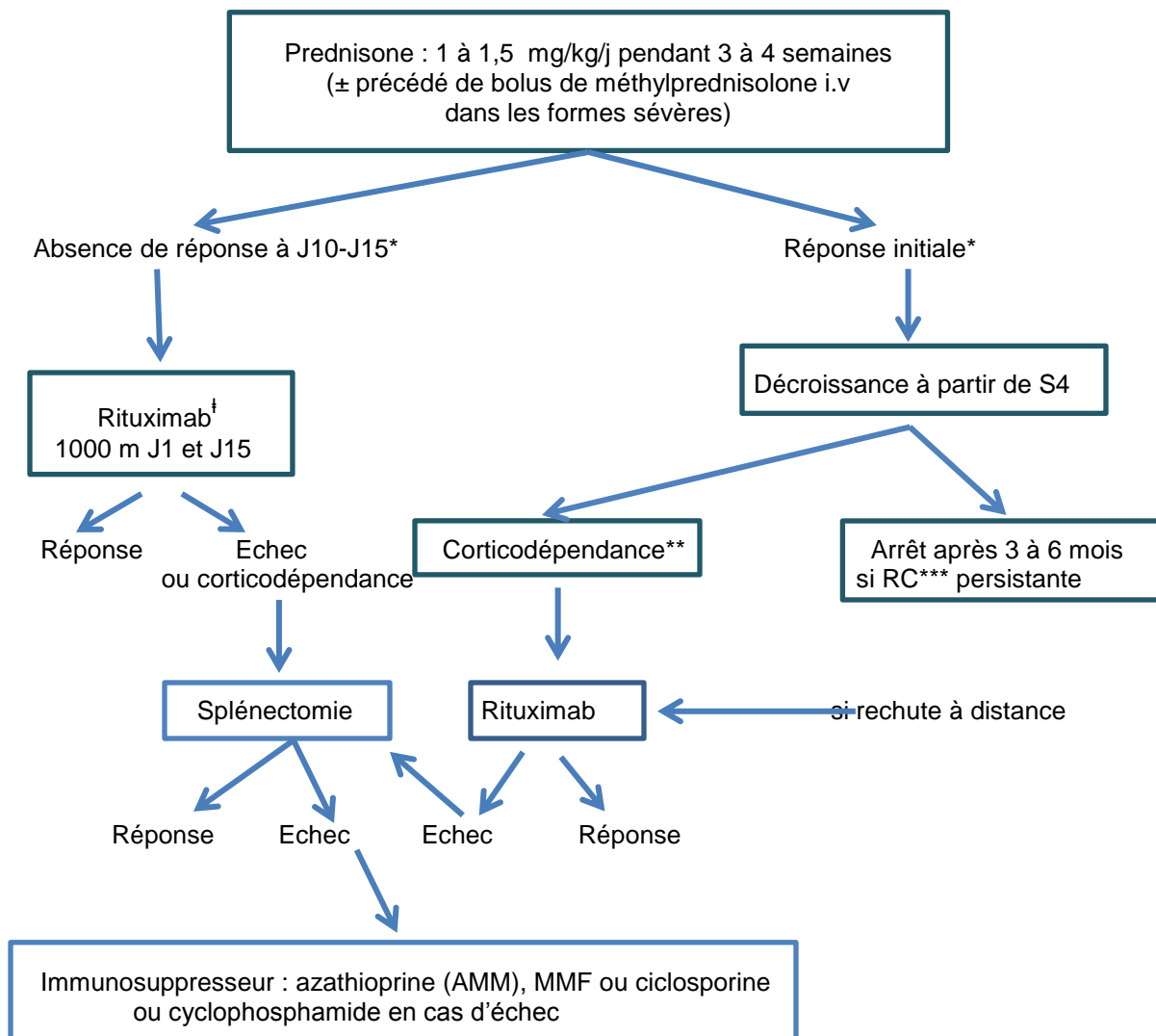
Ce traitement a été utilisé en 3^{ème} et 4^{ème} ligne chez des patients atteints d'AHAI sous la forme de bolus de 0,7g/m² ou de 1000 mg en dose totale toutes les 3 semaines pour un total de 3 à 6 bolus. Ce traitement expose à un risque d'aménorrhée définitive et à une azoospermie dont les patients doivent être informés. Une cryopréservation de sperme avant traitement devra être systématiquement 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.

Tableau 5 : Critères de réponse au traitement et de rémission de l'AHAI

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

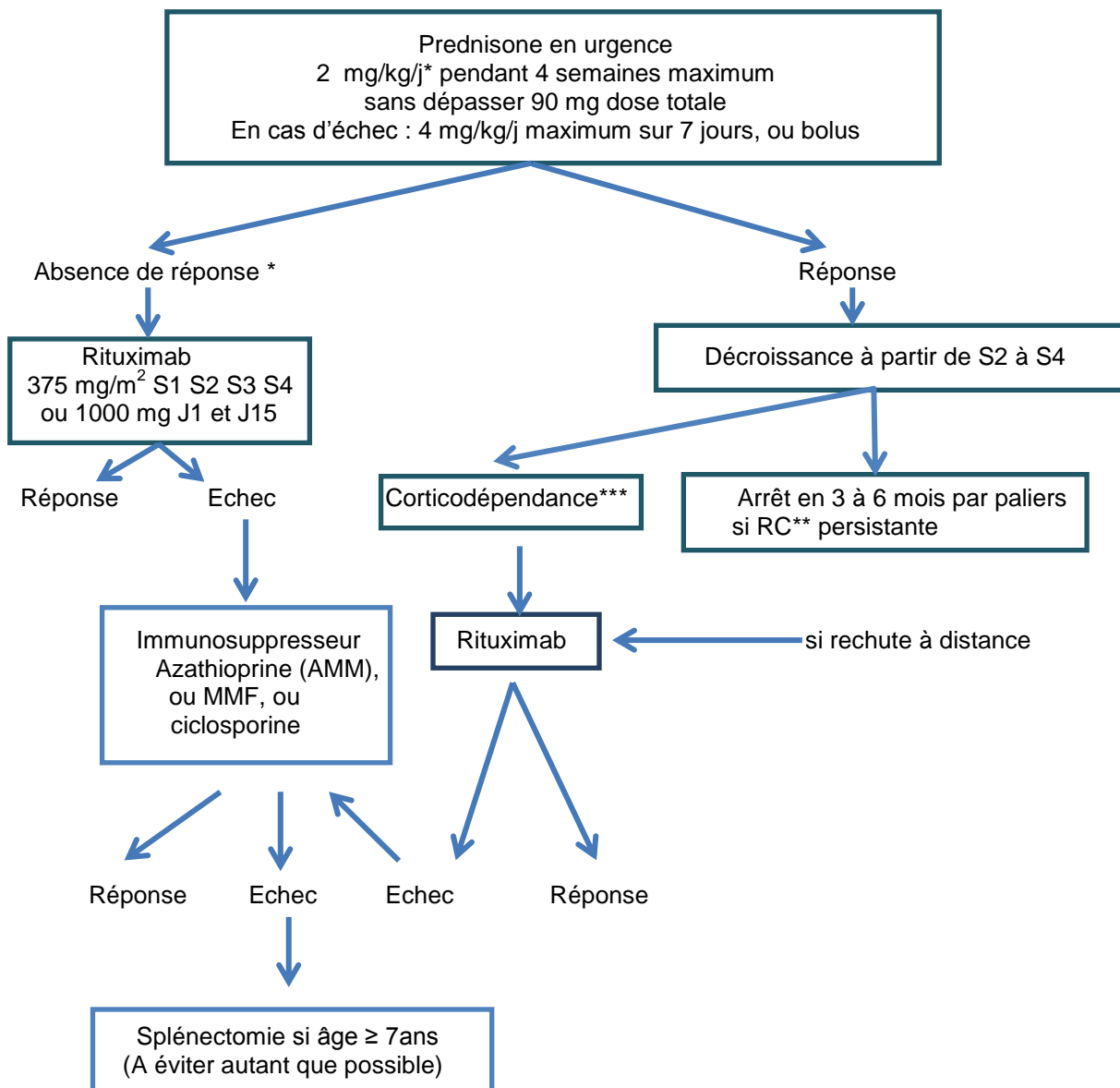
*Ces critères ne sont pas extrapolables au cas particulier de la MAF

Figure 1 : Traitement d'une AHAI à anticorps « chauds » primitive de l'adulte[#]



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

Figure 2 : Traitement d'une AHAI à anticorps « chauds » de l'enfant[#]



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

Dans les **AHAI à anticorps « chauds » secondaires** d'autres traitements peuvent également être associés le cas échéant à la corticothérapie en fonction du contexte.

- **Une AHAI peut être associée à un lupus systémique** dans 1 à 10% des cas selon les séries, les tranches d'âge et les ethnies et environ 2% des patients atteints de LS présentent une AHAI au cours du suivi. Elle est plus souvent associée à la présence d'anticorps anti-Sm et peut être associée à un PTI dans le cadre d'un syndrome d'Evans. L'AHAI au cours du lupus est responsable d'une aggravation de la morbi/mortalité. Bien que tous les patients lupiques doivent en théorie recevoir un traitement par hydroxychloroquine, il n'y a pas de données publiées démontrant son efficacité propre dans le traitement de l'AHAI. Chez l'enfant, il semble toutefois, sur la base de données non publiées issues du centre de référence pédiatrique, que l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) soit efficace et permette de limiter le recours à la corticothérapie dans l'AHAI associée au lupus (grade C). Chez l'adulte, la prise en charge thérapeutique repose donc avant tout sur la corticothérapie en 1^{ère} ligne. Le rituximab (hors AMM) en seconde ligne semble, sur la base de données rétrospectives ou issues de registres, avoir une bonne efficacité (grade C) et son utilisation est licite en l'absence d'atteinte extra-hématologique grave (rénale ou neurologique). En présence d'une atteinte extra-hématologique grave associée (atteinte rénale de classe IV et/ou neurologique) le recours aux immuno-supresseurs (en priorité le mycophénolate mofetil ou le cyclophosphamide) doit être en revanche préféré au rituximab. En raison d'une majoration des risques de thrombose dans ce contexte, la splénectomie doit être réservée aux AHAI « isolées » ou aux cas de syndrome d'Evans sévère et récidivant après échec du rituximab et d'au moins un traitement immunosuppresseur. Compte tenu de ce risque thrombotique accru, le recours à la splénectomie doit également être évité en cas de syndrome des anti-phospholipides associé au LS et discuté. Son indication (rapprt bénéfice / risque) doit être soupesée en présence d'Ac. antiphospholipides sans SAPL dûment défini et ce tout particulièrement surtout en cas de triple positivité (présence d'un anticoagulant circulant lupique + Ac. anticardiolipides et Ac. anti bêta2 GP1 positifs). Enfin, en l'absence de données probantes en terme d'efficacité, le belimumab (Ac. monoclonal anti-BLyS) n'est pas indiqué dans l'AHAI associée au LS.
- **Dans l'AHAI associée à un déficit immunitaire de type commun variable (DICV)**, la conduite à tenir sur le plan thérapeutique est superposable à celle d'une AHAI primitive malgré un risque infectieux accru dans ce contexte. Avant tout traitement de seconde ligne et notamment le recours à du rituximab, un bilan immunologique complet doit

être discuté avec le centre spécialisé. En 2^{ème} ligne, le rituximab (hors AMM) a montré une bonne efficacité dans des études rétrospectives (grade C). Si un patient porteur d'un DICV non préalablement substitué par immunoglobulines est traité par rituximab pour une AHAI, il convient toutefois d'initier un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes (I.V ou S.C) après le rituximab car le risque de survenue d'infections et de majoration de l'hypogammaglobulinémie est accru dans ce contexte. Le recours à la splénectomie doit être évité dans le contexte de DICV compte tenu du risque infectieux majoré même si les données sont contradictoires sur ce point dans la littérature. La prescription d'un immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonique est à discuter au cas par cas en cas d'AHAI réfractaire ou récidivante.

- **AHAI secondaire à une leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

La prise en charge initiale repose sur la corticothérapie mais en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance, le traitement de 2^{ème} ligne doit tenir compte de l'évolutivité de la LLC. Dans les rares cas où l'AHAI survient dans le contexte d'une LLC de faible masse tumorale (ou stade A si l'on fait abstraction de l'anémie), le rituximab peut être envisagé en monothérapie (grade C). En cas d'AHAI associée à une LLC évolutive justifiant un traitement, situation la plus fréquente, un avis spécialisé auprès d'un hématologue référent se justifie. Une immunochemiothérapie par RCDex (rituximab + cyclophosphamide + dexaméthasone) est à privilégier en 2^{ème} ligne (grade C). La fludarabine ne doit pas être utilisée en monothérapie en cas d'AHAI mais peut être utilisée en association au rituximab et au cyclophosphamide (schéma RFC). En cas d'inefficacité d'un schéma de type RCDex et/ou de rechute, d'autres stratégies relevant d'une décision de RCP d'hémato-oncologie telles que l'association rituximab + bendamustine (R-Benda) ou encore le recours à un traitement par ibrutinib (inhibiteur de *bruton tyrosine kinase*) en monothérapie peuvent être envisagées sur la base de quelques données récentes et prometteuses rapportées dans la littérature (grade C).

1. Traitement des AHAI à auto-anticorps « froids »

- **AHAI avec TDA de type C3d isolé de l'enfant**

Une transfusion initiale est souvent nécessaire compte tenu de la brutalité de l'hémolyse. La corticothérapie est le plus souvent nécessaire (grade C), pour une durée qui peut se limiter à 2-3 mois. Elle peut être évitée, en cas de bonne tolérance clinique d'une anémie peu profonde, sous réserve de contrôles rapprochés de la NFS et des marqueurs d'hémolyse. Il est exceptionnel qu'un traitement de seconde ligne soit nécessaire.

- **Traitement de la maladie chronique des agglutinines froides (MAF) de l'adulte**

Pour environ 50% des patients chez lesquels l'anémie hémolytique est minimale ($Hb \geq 10g/dl$) voire parfois absente (hémolyse compensée), aucun traitement n'est nécessaire en dehors des mesures de protection vis-à-vis du froid et une substitution en folates.

Pour les patients ayant une anémie hémolytique persistante mal tolérée ou des épisodes itératifs d'anémie hémolytique justifiant un recours périodique à des transfusions le recours à un traitement « ciblé » se justifie.

Dans la MAF, la corticothérapie et la splénectomie ne sont pas indiquées car pour la 1^{ère} elle n'est efficace que dans 10 à 15% des cas et la seconde est inefficace l'hémolyse intra-tissulaire étant de siège hépatique.

Un traitement par des agents alkylants (cyclophosphamide *per os*, ou chloraminophène) peut avoir un effet, mais leur toxicité (risque leucémogène notamment avec le chloraminophène) en limite désormais clairement l'utilisation.

Le **rituximab** en monothérapie (hors AMM) entraîne une réponse significative chez 50% des patients (grade C) mais celle-ci n'est que transitoire puisqu'une rechute est observée au-delà de 1 an chez la quasi-totalité des patients initialement répondeurs. A noter par ailleurs que ce traitement est peu ou pas efficace sur les manifestations à type d'acrocyanose & au froid.

Une étude prospective norvégienne a montré qu'un traitement combiné associant le **rituximab à dose classique à la fludarabine** *per os* permettait d'augmenter significativement le taux de réponse (75% à 1 an) mais cela au prix d'une toxicité non négligeable et d'un risque accru de complications infectieuses graves voir fatales. Le rapport bénéfice/risque de ce type d'association (hors AMM) doit donc être évalué au cas par cas (RCP d'hématologie) en tenant compte de l'âge du patient et des éventuelles comorbidités.

Dans les formes sévères et récidivantes et par analogie avec le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström, une combinaison de type R-Bendamustine ou un recours à l'ibrutinib peuvent se discuter au cas par cas (hors AMM) dans le cadre d'une RCP. Enfin, quelques rares cas de rémissions ont été rapportées dans des formes sévères et réfractaires de MAF après un traitement par le bortezomib.

En dehors de ces approches qui visent à cibler le clone B au cours de la MAF, une approche plus « symptomatique » visant à inhiber l'activation du complément à l'origine de l'hémolyse a été proposée par certains en cas d'hémolyse sévère avec mise en jeu du pronostic vital et en impasse thérapeutique. Des cas anecdotiques de réponse à un traitement par l'eculizumab (inhibiteur anti-C5) (hors AMM) ont été rapportés et un inhibiteur spécifique du C1s est actuellement en cours de développement dans cette indication. Ce type d'approche « symptomatique » et suspensive a pour objectif de limiter le recours à des transfusions dans des formes sévères de MAF mais n'a pas, contrairement aux approches précédentes, vocation à entraîner de rémission durable.

5. Informations associées au traitement de l'AHAI

- Nécessité pour le patient **d'informer tout autre médecin** du traitement en cours d'une AHAI afin d'éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses et 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 (infection notamment) puisse(nt) 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 aussi bien l'anesthésiste que le chirurgien doivent être informés des traitements suivis.
- 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. Certains traitements tels que le mycophénolate mofétil sont contre-indiqués en cours de grossesse, ils nécessitent la prise concomitante d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer et doivent être interrompus au moins 6 mois avant le début d'une grossesse. De même, bien que n'ayant pas d'effet tératogène, un délai d'au moins 6 mois est recommandé après un traitement par le rituximab avant d'envisager une grossesse. Le recours à l'azathioprine est en revanche autorisé au cours de la grossesse.
- 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 de l'enfant et de l'adulte est téléchargeable sur le site Orphanet.

6. Éducation thérapeutique et mesures de surveillance

Il est important que les patients aient connaissance des signes cliniques d'anémie (pâleur, asthénie, tachycardie), d'hémolyse (ictère, coloration foncée des urines), d'infection (fièvre) devant motiver une consultation.

Une information sur les éventuels effets secondaires des traitements dont la survenue doit inciter à consulter rapidement est également importante.

Précautions à prendre en cas de traitement par corticoïdes au long cours :

Régime pauvre en sucres d'absorption rapide, riche en calcium, hyperprotidique, en évitant les excès d'apport sodés et en se méfiant des sels de régime qui peuvent constituer un apport potassique important. Une supplémentation potassique, adaptée à la kaliémie, peut se justifier (surtout chez l'adulte) pour une corticothérapie prescrite à une dose $> 0,3$ mg/kg/j d'équivalent prednisone.

En cas de prise de prednisone à une dose $\geq 7,5$ mg/j pendant une durée d'au moins 3 mois, l'apport systématique de calcium et de vitamine D se justifie, \pm associé à la prise de bisphosphonates chez l'adulte s'il existe des facteurs de risque supplémentaires d'ostéoporose (en post-ménopause pour la femme par exemple).

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

Chez l'enfant, la surveillance de la courbe de croissance staturale est particulièrement importante.

Les patients doivent connaître leurs facteurs de risque infectieux, et savoir comment réagir devant les premiers symptômes.

Les patients sous corticothérapie au long cours \pm immunosuppresseurs doivent éviter d'entrer en contact avec des enfants/sujets atteints de varicelle, de zona ou de rougeole, surtout s'ils ne sont pas déjà immunisés vis-à-vis de ces virus. En cas de contagion, ils doivent prendre contact avec le médecin spécialiste référent, qui jugera du risque infectieux et de l'attitude à proposer (immunoglobulines spécifiques, traitement antiviral). Chez l'adulte, lorsque la corticothérapie est associée au rituximab ou à un traitement immunosuppresseur, une prophylaxie de la pneumocystose doit être systématiquement envisagée (pendant au moins 6 à 12 mois après le rituximab).

Vaccinations :

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.

Chez l'enfant, le programme vaccinal obligatoire et recommandé doit autant que possible être maintenu, et discuté au cas par cas avec le centre spécialisé.

Avant une splénectomie ou un traitement par le **rituximab**, une vaccination anti-pneumococcique selon le schéma actualisé chez l'adulte est fortement recommandée: 1 injection du vaccin conjugué Prevenar 13 suivie 2 à 6 mois plus tard (au minimum 8 semaines) d'une injection du vaccin polysaccharidique (Pneumo 23). Si le délai avant splénectomie ou rituximab ne permet pas d'attendre 8 semaines, le seul vaccin Prevenar 13 doit être réalisé, idéalement au moins 2 semaines avant le traitement par rituximab ou la splénectomie et complété en post-splénectomie 2 mois plus tard par le Pneumo 23. Dans cette dernière situation on pourra contrôler l'efficacité de la vaccination en titrant les AC spécifiques. Avant splénectomie, il est également recommandé de réaliser une vaccination contre l'Haemophilus (ActHib) et le méningocoques en ayant recours au vaccin Menveo® qui protège contre les types A, C, W135 et Y ± le vaccin Bexsero® qui protège contre le type B

Le recours à une vaccination annuelle contre la grippe saisonnière est également recommandé pendant toute la durée du traitement de l'AHAI et au-delà renouvelée chaque année en cas de splénectomie.

Autres mesures entourant une splénectomie

Après splénectomie, les patients sont exposés leur vie durant à un risque d'infections sévères voir « fulminantes » (*overwhelming post-splenectomy infection* ou OPSI). Les agents bactériens responsables d'OPSI sont essentiellement des germes dits encapsulés, au premier rang desquels le pneumocoque (50 à 80 % des cas), mais le méningocoque, l'*Haemophilus*, et *Capnocytophaga canimorsus* qui est transmis par la salive des chiens ou des chats, peuvent plus rarement être en cause. Il faut également rappeler que la splénectomie majore le risque d'accès palustre grave. Une prophylaxie optimale est donc requise en cas de séjour en zone d'endémie palustre.

L'information du patient et de ses proches 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 antibioprofylaxie, la protection n'est pas totale. Le patient doit être informé **qu'une consultation médicale urgente s'impose**

en cas d'apparition de fièvre ou de symptômes pouvant évoquer une infection, afin de débiter une antibiothérapie en urgence, orale (amoxicilline) ou IV (ceftriaxone), 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 3ème génération IV à doses élevées + vancomycine en tenant compte de l'antibioprophylaxie suivie et du risque de souches résistantes à la pénicilline.

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 est indiquée afin de réaliser et tenir à jour le programme vaccinal requis.

La remise au patient d'un document (carnet/ fiche du centre de référence) comportant les informations pratiques et utiles suivantes: splénectomie (date, motif), maladies associées, statut vaccinal, nécessité de revaccination périodique et antibio-prophylaxie est vivement recommandée.

Antibioprophylaxie par pénicilline orale (Oracilline®):

Elle est systématiquement indiquée **pour les enfants** (à la posologie 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) après une splénectomie. 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'expert n'existe sur ce point.

Bien qu'il n'existe pas de consensus, la prophylaxie par pénicilline orale (Oracilline®) **chez l'adulte** est recommandée **au moins pendant les 2 ans suivant la splénectomie** à la posologie journalière de 2 millions d'unités chez l'adulte. Les autres antibiotiques, céphalosporines notamment, devraient être réservés au traitement curatif éventuel.

En cas d'allergie avérée à la pénicilline, la prise de macrolides peut être une alternative.

6. Suivi d'une anémie hémolytique auto-immune :

Objectifs :

- Évaluer l'efficacité du traitement;
- Évaluer la tolérance du traitement (recherche d'effets indésirables);
- Evaluer le risque infectieux et adopter des mesures préventives ;

- Évaluer l'observance;
- Évaluer l'évolution de la maladie;
- Surveiller l'évolution d'une maladie auto-immune ou d'une hémopathie lymphoïde associée;
- Rechercher des signes évocateurs d'une autre maladie associée et/ou de facteurs de co-morbidité cardiovasculaire.
- Poursuivre l'éducation et l'accompagnement du patient et de son entourage;

Professionnels impliqués dans le suivi

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.

- **Rythme et contenu des consultations**

Le patient atteint d'AHAI chronique doit être suivi régulièrement (3 à 4 fois par an au minimum en phase d'activité de la maladie et 1 à 2 fois par an sur le long terme en phase de rémission) par le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue d'adulte ou pédiatre) référent en étroite collaboration avec le médecin généraliste.

La surveillance d'une AHAI doit être poursuivie sur le long terme (= pendant plusieurs années), en raison de la possible apparition retardée (parfois de plusieurs années après le diagnostic d'AHAI) d'une hémopathie lymphoïde chez l'adulte, ou d'une autre maladie auto-immune chez l'enfant comme chez l'adulte.

Dans les formes chroniques de l'enfant, le transfert du suivi de l'équipe pédiatrique vers l'équipe médicale « d'adultes » doit être anticipé dès l'adolescence : support d'information discuté avec le patient, visant à vérifier ses connaissances de la maladie et du traitement sur plusieurs visites ; transmissions selon les habitudes des équipes ; période de transition avec consultations conjointes ou alternées.

- **Surveillance clinique**

Suivi de l'AHAI, des maladies associées, des infections et pathologies secondaires d'organes (baisse d'audition, DDB, malabsorption digestive...), des traitements (efficacité et tolérance)

Chez l'enfant, suivi du développement staturo-pondéral et pubertaire

- **Surveillance biologique**

Suivi de l'anémie hémolytique :

Hémogramme avec compte des réticulocytes et des plaquettes à intervalles de temps réguliers (tous les 10-15 jours au début du traitement puis à espacer progressivement dès l'obtention d'une réponse au traitement). A contrôler en particulier après chaque palier de diminution de la corticothérapie afin de ne pas méconnaître une rechute en cas de cortico-dépendance.

Paramètres d'hémolyse : dosage de bilirubine non conjuguée plasmatique, du taux de LDH \pm du taux d'haptoglobine. A noter qu'en cas de persistance d'un taux élevé de bilirubine libre sur le long cours, une maladie de Gilbert doit être envisagée lorsque l'hémogramme et les autres paramètres d'hémolyse sont strictement normaux.

Le **test direct à l'anti-globuline** reste le plus souvent positif même après l'obtention d'une rémission, recherche d'anticorps libres dans le sérum (test indirect) et sa négativation bien que possible (notamment après le traitement par rituximab) n'est pas un objectif thérapeutique en soi. Il est inutile de contrôler le TDA à intervalles trop rapprochés. La valeur prédictive positive vis-à-vis d'un risque de rechute si le TDA reste positif, et à l'inverse, la valeur prédictive négative vis-à-vis d'un risque de rechute lorsque le TDA se négative ne sont pas établies dans la littérature. Les tests d'élution et l'identification de la spécificité des auto-anticorps ne sont que rarement utiles et ce au moment du diagnostic initial mais n'ont pas d'intérêt pour le suivi.

En cas de complication ou de fait clinique nouveau, **une nouvelle enquête « étiologique »** peut s'avérer nécessaire, en particulier en raison de la survenue parfois retardée (parfois de plusieurs années) d'une hémopathie lymphoïde associée, ou d'une autre maladie auto-immune. Un déficit immunitaire et en particulier un DICV peut parfois survenir en cours d'évolution et ce même en l'absence de traitement préalable par le rituximab.

- **Suivi du traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs :**

- Kaliémie, glycémie à jeun \pm post-prandiale et Hb glyquée pour dépister un diabète cortico-induit.
- Dosage pondéral des immunoglobulines afin de dépister l'apparition d'une hypogammaglobulinémie secondaire (surtout en cas de traitement par le rituximab).

Annexes

Annexe 1 : Les AHAI médicamenteuses

Au-delà des mécanismes immunologiques potentiellement en cause (voir ci – après) et qui sont souvent difficiles à démembler y compris au sein des rares laboratoires spécialisés, une origine médicamenteuse doit systématiquement être envisagée en présence d'une anémie hémolytique d'allure « immunologique » d'installation récente et brutale. Chez l'enfant comme l'adulte, tout médicament récemment introduit doit par conséquent être considéré comme potentiellement en cause et son arrêt doit être immédiatement envisagé.

L'anémie hémolytique immunologique médicamenteuse (AHIM) est un **évènement rare** (incidence annuelle estimée à 1 à 3 cas par million d'habitants) mais souvent grave.

On distingue 2 grands mécanismes d'AHIM :

- **Le mécanisme immuno-allergique** (le plus fréquent) : les anticorps (Ac) produits sont dépendants du médicament (Ac. anti-médicament qui ne réagissent avec les hématies in vitro qu'en présence du médicament). C'est le modèle observé avec les bêta-lactamines
 - type haptène (pénicilline) : les Ac. se fixent directement sur le médicament, lui-même lié à la membrane du GR (sans lien direct entre la membrane du GR et l'Ac anti-médicament)
 - type immun-complexe : les Ac. se fixent, en partie, sur le médicament, et en partie, sur la membrane des GR
 - l'hémolyse survenant après traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est liée à la transfusion passive d'allohémagglutinines anti-A et anti-B (patients du groupe A, B ou AB) ou de dimères de haut poids moléculaire contenus dans les IgIV.
 - l'hémolyse immuno-allergique est souvent brutale et rapide après l'introduction du médicament et peut être potentiellement fatale (ceftriaxone).
- **Le mécanisme auto-immun (rare)** : le médicament induit la production d'auto-Ac anti-GR, avec un TDA, positif. Les Ac. ont pour cible des protéines de la membrane du GR (et non le médicament). C'est le mécanisme observé avec la fludarabine, l'alphaméthyl dopa ou encore l'interféron alpha.

Cette hémolyse médicamenteuse ne peut être distinguée d'une AHAI non médicamenteuse. L'hémolyse est d'installation progressive, comme une AHAI non médicamenteuse.

Devant une suspicion d'AHIM, on doit réaliser un TDA (généralement positif), et un test indirect à l'antiglobuline, également positif uniquement en cas de mécanisme auto-immun (ou d'AHAI non médicamenteuse). **Un TDA négatif, ne permet pas d'exclure une étiologie médicamenteuse.**

Pour affirmer formellement la responsabilité du médicament (Ac. anti-médicament), le test indirect à l'antiglobuline doit se faire précocement, en présence du médicament. Il est rarement fait en pratique courante.

En pratique, en l'absence d'Ac. anti-médicament identifiés, le diagnostic d'AHIM reste un diagnostic d'élimination. Le mécanisme immuno-allergique est néanmoins, fortement suspecté en cas d'hémolyse précoce et brutale (ceftriaxone), mal tolérée (fièvre, frissons, douleurs lombaires, choc, voire insuffisance rénale en lien avec une hémolyse intra-vasculaire), de régression rapide à l'arrêt du médicament. Elle peut être plus progressive.

À ce jour, plus de 130 médicaments ont été mis en cause dans la survenue d'anémies hémolytiques. En France et dans le monde, la classe thérapeutique la plus souvent incriminée (plus de la moitié des cas) est celle des anti-infectieux, et **principalement les antibiotiques**. Leur mécanisme est généralement immuno-allergique par Ac. anti-médicament.

Les plus fréquemment mis en cause sont les pénicillines en premier lieu, **la pipéracilline**, les céphalosporines, principalement la **ceftriaxone** (surtout chez l'enfant ++), et plus rarement, les fluoroquinolones, la rifampicine, l'interféron alpha, la ribavirine, certains vaccins, la quinine, certains inhibiteurs des β lactamases.

Après les anti-infectieux, les autres classes impliquées, sont les agents anti-néoplasiques (sels de platine, ..), les AINS (diclofénac, ibuprofène, ...) et les antihypertenseurs.

De nouvelles classes thérapeutiques sont apparues ces dernières années, principalement en oncologie (thérapies ciblées, inhibiteurs de check points) et peuvent induire de l'auto-immunité.

En cas de doute sur l'imputabilité d'un nouveau médicament récemment introduit dans la survenue d'une anémie hémolytique, le clinicien doit le déclarer au centre régional de pharmaco-vigilance. En présence d'une hémolyse aiguë faisant suite à l'introduction récente d'un médicament et surtout si le TDA est négatif, le diagnostic différentiel d'AHIM est le déficit en G6PD lorsque le médicament en question a un pouvoir oxydant (ex. sulfamide anti-bactérien..).

Annexe 2. Listes des participants à l'élaboration de ce guide

Ce travail a été rédigé et coordonné par le Pr Marc MICHEL du centre de référence des cytopénies autoimmunes de l'adulte avec l'aide du Dr Nathalie ALADJIDI du Centre de référence des cytopénies autoimmunes de l'enfant pour tous les aspects inhérents à l'AHAI de l'enfant.

Groupe de travail (personnes ayant participé à la rédaction du document) :

Pour la partie dédiée à l'adulte :

Pr Marc MICHEL – Médecine interne, centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte (centre coordonnateur), CHU Henri Mondor – CRETEIL
Pr Bernard BONNOTTE, Médecine interne, CHU de Dijon
Pr Mohamed HAMIDOU, Médecine interne, CHU de Nantes
Dr Louis TERRIOU, Hématologie, CHU de Lille
Dr François LEFRERE, Hématologie, CHU Necker, Paris

Pour la partie pédiatrique :

Dr Nathalie ALADJIDI - Hématologue Pédiatre - centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (centre coordonnateur), Hôpital Pellegrin-Bordeaux
Pr Guy LEVERGER - Hématologue Pédiatre - centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (centre associé), Hôpital Trousseau- Paris
Dr Thierry LEBLANC- Hématologue Pédiatre - centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (centre associé), Hôpital Robert Debré – Paris

Relecteurs pour l'AHAI de l'adulte

Pr Bertrand GODEAU Médecine interne, centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte (centre coordonnateur), CHU Henri Mondor – CRETEIL
Pr Olivier FAIN, Médecine Interne, CHU Saint Antoine, Paris
Dr Guillaume MOULIS, Médecine Interne, CHU Purpan, Toulouse
Pr Thomas PAPO, Médecine Interne, CHU Bichat, Paris

Pr Jean-Yves CAHN, Hématologie, CHU Grenoble
Pr Paul COPPO, Hématologie, CHU Saint Antoine, Paris

Relecteurs pour l'AHAI de l'enfant

Pr Yves BERTRAND- Hématologie pédiatrique IHOP de Lyon
Dr Fanny FOUYSSAC – Hémato-Oncologie pédiatrique, CHU de Nancy
Dr Isabelle PELLIER – Immuno-Hémato-Oncologie pédiatrique, CHU d'Angers

Autres relecteurs

Généraliste

Dr Emilie ZARD, Département de Médecine Générale, Faculté de Médecine de Créteil, Université Paris-Est Créteil.

Représentants des associations de patients

Mr Serge LABORDE et Mme Cécile ROCHARD, association O'CYTO, Bordeaux

Technicienne de recherche clinique

Mme Laetitia LANGUILLE, centre de référence cytopénies AI de l'adulte, CHU Henri Mondor, Créteil

Annexe 3. Déclarations de liens d'intérêt (en lien direct ou indirect avec l'AHAI ou le PTI), par ordre alphabétique des personnes impliquées dans la rédaction ou relecture du PNDS

- Le Pr JY Cahn a participé en tant qu'expert consultant au *board* d'hématologie pour le laboratoire Roche et participe au *board* HPN du laboratoire Alexion.
- Le Pr B Godeau est expert consultant pour les laboratoires LFB, Novartis, Amgen et Argenx et a reçu un soutien financier pour la recherche de la part du laboratoire Roche sur la thématique du PTI.
- Le Pr M. Michel, coordonnateur du PNDS a reçu un soutien financier du laboratoire Roche pour un essai thérapeutique (étude RAIHA, promotion AP-HP) évaluant l'efficacité et la tolérance du rituximab au cours de l'AHAI à anticorps chauds de l'adulte et participe en tant qu'expert consultant aux activités du *board* HPN (hémoglobinurie paroxystique nocturne) pour le compte du laboratoire Alexion.
- Le Dr G Moulis a obtenu des soutiens financiers pour la mise en place et le suivi du registre épidémiologique CARMEN (PTI et AHAI) et/ou études de validation de codes des bases de données de l'Assurance Maladie (sous la forme de dons ou contrats de soutien à la recherche en question) de la part des laboratoires Novartis, CSL Behring et Octapharma.
- Le Dr I Pellier a reçu un soutien logistique et financier pour des projets de recherche clinique sur PTI et déficits immunitaires primitifs ou DIP (laboratoire LFB), pour une étude sur la qualité de vie des patients avec un DIP (laboratoire Octapharma) et pour un livret d'information sur l'utilisation des Ig par voie sous-cutanée (CSL Behring)

- **Références bibliographiques :**

Classées par rubrique et par ordre alphabétique (1^{er} auteur) au sein chaque rubrique :

Recommandations nationales ou internationales / avis d'experts

Anémies hémolytiques auto-immunes - HAS www.has-sante.fr//ald-n-2-liste-des-actes-et-prestations-sur-anemies-hemolytiques PNDS Octobre 2009.

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.

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 Med Int 2008 , 29 (Hors-série n°1) : 61-70

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

Barcellini W. Immune Hemolysis : diagnosis and treatment recommendations. Semin Hematol. 2015 Oct;52(4):304-12.

Crowther M, Chan YLT, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. Blood. 2011;118:4036-40.

Lechner K, Jäger U (2010) How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 116:1831–1838.

Epidémiologie

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.

Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. J. Autoimmun. 2007; 29:1-9.

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

Revue générale / articles de synthèse (formes de l'adulte et de l'enfant)

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

Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):690-697

Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update Expert Rev Hematol. 2011; 4:607-18.

Miano M. How I manage Evans Syndrome and AHAI cases in children. Br J Haematol, 2016, 172, 524–534.

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

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

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

Principales séries de la littérature récente (AHAI à anticorps chauds)

Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, Bader-Meunier B, Robert A, Nelken B, Gandemer V, Savel H, Stephan JL, Fouyssac F, Jeanpetit J, Thomas C, Rohrlisch P, Baruchel A, Fischer A, Chêne G, Perel Y; Centre de Référence National des Cytopenies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE). New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematologica. 2011 May;96(5):655-63.

Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood 2014;124: 2930-6.

Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, Limal N, Noizat-Pirenne F, Godeau B, Michel M. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. Am J Hematol. 2014 Sep;89(9):E150-5.

Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, Tomei G, Testi AM, Coluzzi S, Girelli G. Transfusion. 2007 Jan;47(1):50-4. Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases.

Traitements de support (transfusion, Epo, échanges plasmatiques)

El Kenz H, Efira A, Le PQ, Thiry C, Valsamis J, Azerad MA, Corazza F. Transfusion support of autoimmune haemolytic anemia how could the blood group genotyping help ? *Transl Res.* 2014; 163:36-42.

Fattizzo B, Zaninoni A, Nesa F, Sciumbata VM, Zanella A, Cortelezzi A, Barcellini W. Lessons from very severe, refractory, and fatal primary autoimmune hemolytic anemias. *Am J Hematol.* 2015 Aug;90(8):E149-51.

Li BJ, Yuan X, Jiang YJ, Ning-Li, Shu XW, Liu KL. Retrospective analysis of 30 severe autoimmune hemolytic anemia patients treated by whole blood exchange transfusion. *Transfusion.* 2015 Sep;55(9):2231-7.

Ruivard M, Tournhilhac O, Montel S, Fouilhoux AC, F Quainon, A Lénat, Travade P, Philippe P. Plasma Exchanges Do Not Increase Red Blood Cell Transfusion Efficiency in Severe Autoimmune Hemolytic Anemia: A Retrospective Case-Control Study. *Journal of Clinical Apheresis* 2006; 21: 202–206.

Salama A, Hartnack D, Lindemann HW, Lange HJ, Rummel M, Loew A. The effect of erythropoiesis-stimulating agents in patients with therapy-refractory autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother.* 2014 Nov;41(6):462-8.

Rituximab et AHAI à Ac. chauds (formes de l'enfant ou de l'adulte)

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.

Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, Fattizzo B, Consonni D, Cortelezzi A, Fanin R, Zanella A. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood.* 2012; 119:3691-7.

Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, Larsen H, Mourits-Andersen T, Plesner T, Rønnev-Jessen D, Vestergaard H, Klausen TW, Schöllkopf C. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013; 163:393-9.

Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viillard J-F, Bonnotte B, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol.* 2009;84(3):153-7.

Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med.*2009; 266:484-9.

Ducassou S, Leverger G, Fernandes H, Chambost H, Bertrand Y, Armari-Alla C, Nelken B, Monpoux F, Guitton C, Leblanc T, Fisher A, Lejars A, Jeziorski E, Fouissac F, Lutz P, Pasquet M, Pellier I, Piguet C, Vic P, Bayart S, Marie-Cardine A, Marc Michel M, Perel Y, Aladjidi N. Benefit of rituximab as second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study; *Br J Hematol* 2017 (in press).

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.

Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, Khan I, Cahill MR, Gilligan O *et al.* A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013 Oct;163(1):118-22.

Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, Galicier L, Audia S, Royer B, Sophie Morin A, Michot JM, Jaccard A, Frenzel L, Khellaf M, Godeau B. A Randomized and Double-Blind Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Rituximab for Warm Auto-Immune Hemolytic Anemia in Adults (the RAIHA study). *Am J Hematol.* 2016 Oct 3. doi: 10.1002/ajh.24570

Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet AS, Vital-Durand D, Lega JC. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):304-13.

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.

Splénectomie et AHAI à Ac. chauds

Akpek G, McAneny D, Weintraub L. Comparative response to splenectomy in Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease. *Am J Hematol.* 1999 Jun;61(2):98-102.

Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect.* 2001;43: 182-6.

Casaccia M, Torelli P, Squarcia S, Sormani MP, Savelli A, Troilo BM, et al. Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: a preliminary analysis performed on the Italian Registry of Laparoscopic Surgery of the Spleen (IRLSS). *Surg Endosc* 2006;20:1214-20.

Krauth MT, Lechner K, Neugebauer EA, Pabinger I. The post-operative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention-an unresolved issue. *Haematologica*. 2008;93:1227-32.

Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, Kallies KJ, Bottner WA. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. *Am J Surg*. 2012; 204:1014-9.

Autres traitements (dexaméthasone, danazol, immunosuppresseurs) pour les AHAI à Ac. chauds

Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematol* 1990;84:122-9.

Danchaivijitr P, Yared J, Rapoport AP. Successful treatment of IgG and complement-mediated autoimmune hemolytic anemia with bortezomib and low-dose cyclophosphamide. *Am J Hematol*. 2011 Mar;86(3):331-2

Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 1996; 93:341-4.

Farruggia P, Macaluso A, Tropa S, Genova S, Paolicchi O, Di Marco F, D'angelo P. Effectiveness of cyclosporine and mycophenolate mofetil in a child with refractory Evans syndrome. *Pediatr Rep*. 2011 Jun 16; 3(2): e15.

Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anemia; results in 73 patients. *Am J Hematol*. 1993; 44:237-42.

Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Herrera-Garza JL, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood*. 2010 Dec 2;116(23):4783-5.

Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory autoimmune haemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 117:712-5.

Janić D, Krivokapić-Dokmanović L, Jovanović N, Lazić J, Rodić P, Janković S. Glucocorticoid-resistant Evans' syndrome successfully controlled with low-dose cyclosporine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011 Oct;49(10):622-5.

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;98:860-2.

Miano M, Calvillo M, Palmisani E, Fioredda F, Micalizzi C, Svahn J, Banov L, Russo G, Lanza T, Dufour C. Sirolimus for the treatment of multi-resistant autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol.* 2014 Nov;167(4):571-4

Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002; 100:704-6.

Park JA, Lee HH, Kwon HS, Baik CR, Song SA, Lee JN. Sirolimus for Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review of the Treatment of Post-Transplant Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Rev.* 2016 Jan;30(1):6-14.

Passweg JR, Rabusin M, Musso M, Beguin Y, Cesaro S, Ehninger G, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia. *Br J Haematol* 2004; 125:749-55.

Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol* 1993; 83:343-5.

Thabet AF, Faisal M. Pulse Cyclophosphamide Therapy in Refractory Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A New Perspective. *Indian J Hematol Blood Transfus* (Oct-Dec 2014) 30(4):313–318

Formes secondaires des AHAI à Ac. chauds

Arroyo-Ávila M, Santiago-Casas Y, McGwin G Jr, Cantor RS, Petri M, Ramsey-Goldman R, Reveille JD, Kimberly RP, Alarcón GS, Vilá LM, Brown EE Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. *Clin Rheumatol.* 2015 Jul;34(7):1217-23

Chang TY, Jaing TH, Wen YC, Huang IA, Chen SH, Tsay PK. Risk factor analysis of autoimmune hemolytic anemia after allogenic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(46):e5396

Durán S, Apte M, Alarcón GS, Marion MC, Edberg JC, Kimberly RP, Zhang J, Langefeld CD, Vilá LM, Reveille JD; Lumina Study Group. Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, results from a multiethnic cohort. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1332-40.

Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Galicier L, Dechartres A, Berezne A, Bonnotte B, DeRevel T, Auzary C, Jaussaud R, Larroche C, LeQuellec A, Ruivard M, Seve P, Smail A, Viallard JF, Godeau B, Hermine O, Michel M. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol*. 2011 Nov;155(4):498-508.

González-Naranjo LA, Betancur OM, Alarcón GS, Ugarte-Gil MF, Jaramillo-Arroyave D, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Rondón-Herrera F, Vásquez-Duque GM, Quintana-López G, Da Silva NA et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun; 45(6):675-83.

Gormezano NW, Kern D, Pereira OL, Esteves GC, Sallum AM, Aikawa NE, Pereira RM, Silva CA, Bonfá E. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients. *Lupus*. 2016 Nov 7. pii: 0961203316676379.[Epub ahead of print].

Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2011; 154:14-22.

Michallet AS, Rossignol J, Cazin B, Ysebaert L. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52:1401-3.

Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, Baumann T, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010; 116:4771-6.

Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, Flynn JM, Jaglowski SM, Lozanski G, Maddocks KJ, Byrd JC, Woyach JA, Jones JA. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2016 Feb;30(2):346-50.

Uzzan M, Galicier L, Gornet JM, Oksenhendler E, Fieschi C, Allez M, Bouhnik Y, Kirchgesner J, Boutboul D, Treton X, Gérard L, Mahévas M, Cosnes J, Amiot A. Autoimmune cytopenias associated with inflammatory bowel diseases: Insights from a multicenter retrospective cohort. *Dig Liver Dis*. 2016 Dec 23. pii: S1590-8658(16)30826-X. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.006. [Epub ahead of print]

Maladie des agglutinines froides

Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):226-231.

Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, *et al.* Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103:2925-8.

Berentsen S, Randen U, Vagan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, Jacobsen EM, Thoresen AS, Beiske K, Tjonnfjord GE. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010; 116: 3180-4.

Randen U, Troen H, Tierens A, Sten C, Warsame A, Beiske K, Tjonnfjord GE, Berentsen S, Delabie J. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmocytic lymphoma. *Haematologica* 2014; 99: 497-504.

Roth A, Hüttmann A, Rother RP, Dührsen U, Philipp T. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood* 2009; 113:3885-86.

Shi J, Rose EL, Singh A, Hussain S, Stagliano NE, Parry GC, Panicker S. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins *Blood*. 2014 Jun 26;123(26):4015-22.

Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013;122(7):1114-112.

Syndrome d'Evans

Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, Vareliette A, Rieux-Laucat F, Bertrand Y *et al.* Evans Syndrome in Children: Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front Pediatr*. 2015 Sep 29;3:79.

Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, Emilia G, Zaja F, Ruggeri M, Andres E, Bierling P, Godeau B, Rodeghiero F. The spectrum of Evans' syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009 ;114: 3167-3172.

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

Zhang L, Wu X, Wang L, Li J, Chen H, Zhao Y, Zheng W. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus Patients Complicated With Evans Syndrome: A Case-Control, Single Center Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(15):e3279.

Anémies Hémolytiques Immunologiques Induites par les médicaments

Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Sem Hematol* 2005; 42:137-44.

Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic characteristics of ceftriaxone antibodies in 25 patients with drug-induced immune hemolytic anemia. *Transfusion*. 2012 Mar;52(3):602-12.

Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, Hildebrandt M, Späth-Schwalbe E, Grüneisen A, Mayer B, Salama A, Kurtal H. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Haematol*. 2011;154:644-53.

AHAI à Coombs négatif

Chaudhary R, Das SS, Gupta R, Khetan D. Application of flow cytometry in detection of red-cell-bound IgG in Coombs-negative AIHA. *Hematology*. 2006 Aug;11(4):295-300.

Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E. Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases. *Am J Hematol*. 2013 Feb;88(2):93-6.

Karafin MS, Denomme GA, Schanen M, Gottschall JL. Clinical and reference lab characteristics of patients with suspected direct antiglobulin test (DAT)-negative immune hemolytic anemia. *ImmunoHematology*. 2015;31(3):108-15.

Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cells Mol Dis*. 2014 Apr;52(4):152-60.

Autres formes rares d'AHAI

Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion*. 2009; 49:235-42.

Heddle NM. Acute paroxysmal cold hemaglobinuria. *Transfus Med Rev* 1989; 2:219-29.

Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. Erythropoiesis: paroxysmal cold hemoglobinuria. A clinico-pathological study of patients with a positive Donath-Landsteiner test. *Hematology* 1999; 4:137-64.