

Abréviations

Ac.	Anticorps
ADAMTS13	: <i>Disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13</i>
AHAI	Anémie Hémolytique Auto-Immune
ALD	Affection de Longue Durée
ALPS	<i>Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome</i>
AAN	Anticorps Anti-Nucléaires
ACC	Anticoagulant Circulant lupique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de produits de santé
Apl	Antiphospholipides
BOM	Biopsie Ostéo-Médullaire
DICV	Déficit Immunitaire de type Commun Variable
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
EBV	Epstein-Barr Virus
Hb	Hémoglobine
HBV	Virus de l'Hépatite B
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
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 (« <i>Large granular lymphocytes</i> »)
LMNH	Lymphome Malin Non Hodgkinien
MAF	Maladie des Agglutinines Froides
MAT	Microangiopathie thrombotique
MMF	Mycophénolate MoFetil
PNN	PolyNucléaires Neutrophiles
PSL	Produits Sanguins Labiles
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
PTTa	Purpura Thrombotique Thrombopénique auto-immun
RC	Rémission/Réponse Complète
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RP	Rémission / Réponse Partielle
SAPL	Syndrome des Anti-Phospholipides
SFH	Société Française d'Hématologie
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
TCA	Temps de Céphaline Activée
TDA	Test Direct à l'Antiglobuline
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Objectifs du PNDS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé, spécialistes ou non du domaine, la démarche diagnostique et les modalités de prises en charge d'un patient admis en ALD au titre de **l'ALD2 : insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques**.

Ce PNDS a été rédigé par des médecins hématologues et internistes et concerne uniquement les **formes d'anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) de l'adulte**.

Le PNDS sur l'AHAI a été élaboré dans sa première version par les centres de référence labellisés avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005–2008. Cette nouvelle version est placée sous la seule responsabilité rédactionnelle du Centre de Référence sur les Cytopénies Auto-Immunes de l'Adulte (CeReCAI).

Il s'agit d'un outil pratique auquel le médecin traitant référent du patient, comme le médecin spécialiste hospitalier, peuvent se référer pour la prise en charge de la maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins.

Le PNDS **ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques** (comorbidités, particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc.). Il ne peut donc 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 les éléments principaux de la prise en charge d'un patient atteint d'AHAI, et cette mise à jour (Janvier 2024) prend en compte les données les plus récentes de la littérature médicale.

Ce PNDS se concentre sur les modalités diagnostiques d'une AHAi, la classification des AHAi et sur les aspects thérapeutiques mais **n'aborde pas en détail les mécanismes physiopathologiques en cause dans l'AHAI** qui sont au-delà des objectifs pratiques du PNDS

Méthodologie

Cette version actualisée du PNDS a été coordonnée par le Pr Marc MICHEL sous l'égide du CeReCAI et avec l'aide du groupe de rédacteurs et de relecteurs (cf. liste nominative).

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

- le texte du 2^{ème} PNDS élaboré en 2017 a servi de base de travail ;

- une synthèse des principales études et données actualisées (revue non systématique, ni exhaustive) publiées dans la littérature (PubMed) entre 2017 et Juillet 2023 concernant les modalités du diagnostic, les caractéristiques et le traitement de l'AHAI de l'adulte incluant des articles de « consensus » et des recommandations d'experts internationaux ;
- le document relatif à la transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) ;
- des documents des sites Internet Orphanet et de la Société Française d'Hématologie.

La mise en application de ces recommandations dans cette version actualisée du PNDS a été discutée et validée par un groupe de travail pluridisciplinaire. Ce groupe de travail incluait des médecins internistes, hématologues et immunologistes experts dans le domaine qui étaient répartis en sous-thématiques par binôme. Une relecture critique a été faite dans un 2^{ème} temps par un groupe distinct de relecteurs de ces différentes spécialités, ainsi que une technicienne d'études cliniques.

Enfin, pour les aspects thérapeutiques, l'accessibilité et le remboursement des traitements en France a été prise en compte et les 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

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).

Pour des raisons pratiques et afin de faciliter l'accès aux **références bibliographiques** utilisées pour la mise à jour du PNDS, ces dernières ont été **classées par thématique** et classées par ordre chronologique décroissant au sein de chaque thématique. Certaines de ces références sont appelées dans le texte avec le nom du 1^{er} auteur.

I. Synthèse à l'intention du médecin traitant / généraliste

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

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

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

Evaluation initiale

La prise en charge d'une AHA relève d'une prise en charge spécialisée hospitalière en lien étroit avec le médecin généraliste référent du patient.

Elle implique les acteurs de santé suivants :

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

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

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

A) Éléments du diagnostic

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

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

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

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

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

- De l'absence d'arguments sur le **frottis sanguin** pour une autre cause d'hémolyse constitutionnelle ou acquise.

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

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

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

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

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

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

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

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

B/ Classification des AHAI

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

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

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

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

C/ Prise en charge des AHAI

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

- **AHAI à auto-Ac « chauds » :**

Les mesures symptomatiques :

- La nécessité de recourir à des transfusions de concentrés érythrocytaires est à discuter en fonction de la tolérance clinique, de l'existence de comorbidités cardio-vasculaires, de la rapidité et/ou de la profondeur de l'anémie, et ce même si le rendement transfusionnel attendu est inconstant et de courte durée, les hématies transfusées étant en règle générale également ciblées par les auto-Ac du patient receveur. Les formes sévères d'AHAI requièrent une prise en charge hospitalière urgente en milieu spécialisé et parfois en unité de soins continus.
- Chez l'adulte, une prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse par **héparine de bas poids moléculaire (HBPM)** est vivement recommandée en période d'hémolyse aiguë en particulier chez le patient hospitalisé compte tenu du risque accru de thrombose dans ce contexte (grade C).
- Un traitement substitutif par **acide folique** doit être entrepris afin de prévenir l'apparition à terme d'une carence en folates secondaire à l'activation de l'érythropoïèse.
- En cas de réticulocytose inadaptée, un traitement par érythropoïétine (EPO) recombinante (hors AMM) peut aider à passer un cap difficile.

Le **traitement de 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 mg/kg/j d'équivalent prednisone chez l'adulte) pendant au moins 3 à 4 semaines, délai souvent nécessaire pour interrompre le processus d'hémolyse et entraîner la correction au moins partielle de l'anémie. Une fois la « rémission » obtenue, la corticothérapie doit être diminuée de façon progressive sur plusieurs semaines jusqu'à la dose minimale efficace, et ce pour une durée totale de traitement de **3 à 6 mois maximum (au moins 3 mois après la normalisation du taux d'hémoglobine et des paramètres d'hémolyse)**. Les mesures habituelles associées à la corticothérapie (règles hygiéno-diététiques, prévention de l'ostéoporose...) doivent bien sûr être entreprises et le traitement ne doit pas être arrêté de façon brutale.

En cas de « cortico-résistance » (persistance de l'anémie et d'une hémolyse active avec besoins transfusionnels après au moins 2 semaines de traitement) ou de « cortico-dépendance » (définie ci-après), ou d'emblée dans les formes graves mettant en jeu le pronostic vital ou lorsqu'il existe des comorbidités majorant les risques de mauvaise tolérance d'une corticothérapie prolongée d'autres traitements à visée « d'épargne cortisonique » doivent être envisagés parmi lesquels (**par ordre de priorité décroissante**) :

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

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

AHAI à auto-Ac « froids » :

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

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

Chez les patients ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl, le recours à un traitement est licite. Le **recours aux corticoïdes doit être évité ou tout au moins limité dans le temps**, sachant que **seuls 15 à 20%** des patients sont susceptibles de répondre

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

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

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

D) Grossesse et AHAI

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

E) Suivi

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

- **Préciser l'évolutivité de la maladie** (rémission ou à l'inverse aggravation/progression/rechute) et l'apparition éventuelle d'autres anomalies immunologiques (autres cytopénies).
- Ne pas méconnaître la survenue d'une maladie associée à l'AHAI non présente au moment du diagnostic (examen régulier à la recherche d'adénopathies superficielles et/ou d'une splénomégalie de taille disproportionnée par rapport au niveau de l'hémolyse).
- Limiter et prendre en charge précocement les complications liées à la maladie et/ou aux traitements (hypogammaglobulinémie secondaire, infections, thromboses, diabète cortico-induit).
- Limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions personnelles, familiales, sociales et/ou professionnelles. Incidence du régime et/ou de la prise de poids possible sous corticothérapie sur la qualité de vie au quotidien du patient.

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

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

II. Synthèse à l'intention des **médecins spécialistes** (Médecine Interne et Immunologie clinique, Hématologie) susceptibles de prendre en charge un patient atteint d'AHAI

A) Précisions concernant la classification des AHA

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

Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) à **auto-Ac « chauds »**, anticorps qui exercent leur activité hémolytique maximale à des températures proches de 37°C (optimum thermique proche de 30°C). Le test direct à l'antiglobuline (TDA) est le plus souvent positif de type IgG isolé ou IgG + complément (anti-C3); il s'agit du type d'AHAI le plus fréquent (~ 70% des cas) chez l'adulte.

Des AHA à **auto-Ac « froids »**, 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 ± associé à une positivité faible avec l'anti-IgG dans 15 à 20% des cas. La recherche d'agglutinines froides est positive à un titre significatif (seuil de positivité le plus communément admis $\geq 1/64$ (seuil parfois plus bas dans certains laboratoires), taux habituellement $\geq 1/500$).

D'autres formes plus rares d'AHAI (cf. Tableau 3) telles que les formes « mixtes » (associant des Ac. chauds et froids), des AHA liées à une IgM « chaude » (TDA+ de type C3 sans agglutinines froides) ou encore l'exceptionnelle hémoglobinurie paroxystique *a frigore* (liée à une hémolysine biphasique d'isotype IgG) peuvent également s'observer (Jacobs JW *et al* 2023).

Outre cette classification qui repose sur les caractéristiques des auto-anticorps en cause, on distingue également les **AHA primitives** ou « idiopathiques » des **AHA secondaires** selon la présence ou non d'une affection non fortuite sous-jacente (cf. Tableau 5).

Chez l'adulte, l'association d'une AHA à Ac « chauds » à une hémopathie lymphoïde, et en premier lieu à une leucémie lymphoïde chronique, est fréquente surtout après l'âge de 60 ans. A noter **qu'une AHA 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.

Les principales caractéristiques (notamment immunobiologiques) des différentes formes d'AHAI sont résumées dans le **Tableau 3** ci-dessous

Tableau 3

Classification et caractéristiques principales des AHAI.

Type d'AHAI	Terrain / Clinique	Formes « secondaires »	Classe d'Ig. Agglutinines 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 intra-tissulaire (rate), mode d'installation subaiguë	~ 50 à 60% des cas (cf. Tableau 5)	IgG >> IgA, IgM AF absentes	37°C	IgG ± C3	IgG	Mono ou pan-spécifique (protéine bande 3, glycophorine A, Rhésus)
2. MAF	Age > 50 ans Hémolyse intra-tissulaire (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 anticorps « froids »	Adulte jeune. Hémolyse intra-vasculaire Prodromes infectieux	Infections (mycoplasme, EBV...)	IgM polyclonale AF ≥ 1/64	4°C	C3	négatif	I > i
4. Hémoglobinurie paroxystique « a frigore »	Exceptionnelle chez l'adulte Hémolyse aiguë intra-vasculaire	Infections (mycoplasme, syphilis, virus)	IgG (hémolysine biphasique de Donath- Landsteiner) Pas d'AF	> 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.

B) Examens complémentaires utiles pour le diagnostic d'AHAI

1. Hémogramme + compte des réticulocytes

Il met en évidence une anémie normochrome, régénérative (réticulocytes > 120 G/L), le plus souvent discrètement « macrocytaire » sur les données de l'automate, du fait de l'hyper-réticulocytose (mais sans vraie macrocytose sur le frottis sanguin). 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 10 à 20% des cas pour les motifs suivants : sidération médullaire, auto-immunité dirigée contre les précurseurs érythroïdes et les réticulocytes, primo-infection par le parvovirus B19 ou encore en cas de carence en folates.

Afin de savoir si l'érythropoïèse compensatrice et la réticulocytose sont inadaptées au regard de la profondeur de l'anémie, il est possible de calculer **l'index de régénération médullaire** ou *Bone marrow reticulocytes index (BMRI)* selon la formule suivante (Barcellini *et al.* 2018; Russo *et al.* 2014) :

$$\text{BMRI} = \frac{\text{Taux de réticulocytes (G/L)} \times \text{taux d'hémoglobine (g/dL)}}{\text{valeur basse de la normale du taux d'hémoglobine (g/dL)}}$$

Si ce **rapport est < 121**, la réticulocytose est jugée inadaptée.

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 (trogocytose) de fragments de membrane des hématies par les macrophages spléniques, n'est pas spécifique de microsphérocytose héréditaire et s'observe dans environ **40% des AHAI à Ac. chauds** (Genty *et al.* 2002). 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 PTTa qui nécessite une prise en charge urgente selon des modalités thérapeutiques différentes de celles de l'AHAI.

La présence de nombreux agglutinats est très évocatrice de la présence sous-jacente d'agglutinines froides. En effet, en présence d'agglutinines froides à titre élevé, **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 dans un contenant à 37°C et mis à l'étuve au laboratoire. En cas d'AHAI à Ac. froids, la CCMH est souvent faussement élevée.

D'autres causes d'anémie hémolytique constitutionnelle (pathologie de membrane, hémoglobinopathie, déficit enzymatique notamment 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 (Guillaud *et al.* 2014).

4. Examens permettant d'affirmer l'hémolyse

Les anomalies suivantes, dont la sensibilité et la spécificité varient selon le mécanisme de l'hémolyse (intra-vasculaire ou intra-tissulaire), en sont des marqueurs indirects (Tableau 2).

- 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 (sensibilité proche de 100% en l'absence de syndrome inflammatoire concomitant).
- En cas d'hémolyse intra-vasculaire marquée, hémoglobinémie et/ou hémoglobinurie et hémosidérinurie (cf Tableau 2).

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

Cette confirmation repose sur le **TDA** (anciennement 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 protéines du complément (C3d) 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 (Chadebech *et al.* 2010). Un traitement préalable des GR par un enzyme protéolytique tel que la papaïne peut aider à sensibiliser la détection d'anticorps en rendant plus « accessibles » certains antigènes cibles.

En cas de TDA de type complément (anti-C3d) isolé ± IgG, une recherche et un **titrage des agglutinines froides(AF)** doit être réalisé (Tableau 4). Inversement, si le TDA est négatif, la recherche d'AF n'est pas pertinente.

La présence isolée d'AF à taux faible < 1/64 (seuil de positivité pouvant varier selon le laboratoire) **avec un TDA négatif** et en l'absence d'hémolyse et/ou de troubles microcirculatoires peut être considéré comme **non pathologique**.

Le **test indirect à l'antiglobuline** (TIA) ou Coombs indirect est positif dans environ 50% des cas d'AHAI à anticorps « chauds » et il est de nature à positiver la recherche « d'agglutinines irrégulières » (RAI). Il est par conséquent important, si

une transfusion est envisagée, que soient réalisés des tests complémentaires pour distinguer l'auto-anticorps d'éventuels allo-anticorps chez des patients préalablement transfusés et/ou des femmes avec antécédent de grossesse(s).

Le **test d'élution**, non réalisé en pratique courante, peut permettre de sensibiliser la recherche d'anticorps en cas de TDA négatif et de préciser la spécificité antigénique (Tableau 3) des anticorps en cas de TIA négatif, mais ce type de test n'est pas disponible dans tous les laboratoires. A noter qu'il n'y a pas d'argument dans la littérature suggérant que la ou les cible(s) antigénique(s) des auto-anticorps influe(nt) sur la sévérité de l'AHAI.

L'étude de **l'amplitude thermique de l'Ac.** peut être réalisée dans certains laboratoires notamment dans le cadre des AHAIs dites « mixtes ».

La recherche d'une hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner (cf. ci-dessous) ne peut se faire que dans certains laboratoires spécialisés.

Tableau 4
Interprétation du TDA ± couplé
à la recherche d'agglutinines froides
(dans les formes de présentation les plus classiques)

Anti-IgG***	Anti-C3	Recherche et titrage d'agglutinines froides	Interprétation
++ à ++++	-	inutile	AHAI à Ac. chauds
++ à ++++	+ à +++	négative	AHAI à Ac. chauds
+ à +++	++ à +++	≥1/64*	AHAI mixte
- ou +	++ à +++	≥1/64*	AHAI à Ac. froids
-	++ à +++	négative	AHAI due à un IgM « chaude » Ou Hémolysine biphasique de Donath Landsteiner**

Notes : * Le seuil de positivité des AF peut être plus bas dans certains laboratoires (≥1/32)

Exceptionnelle chez l'adulte, recherche uniquement dans certains laboratoires spécialisés, correspond au diagnostic **d'hémoglobinurie paroxystique a frigore (Jacobs JW et al.)

***Un TDA faiblement positif (+) de façon isolée avec un anti-IgG est moins spécifique et ne qualifie une AHAIs qu'en l'absence d'autre cause manifeste d'hémolyse.

5. Explorations médullaires

• Le myélogramme

Le myélogramme **est inutile pour porter le diagnostic d'AHAI** en présence

d'une anémie hémolytique **régénérative** avec un **TDA positif**. Il est **également inutile pour rechercher une cause sous-jacente en l'absence d'autres cytopénies**.

La réalisation d'un myélogramme est en revanche pertinente dans les **rares** situations suivantes :

- Anémie hémolytique avec **réticulocytopenie** (< 20 G/L à la recherche d'une érythroblastopénie) y compris en cas de TDA+. Dans ce cas, il est utile pratiquer une PCR parvovirus B19 sur le produit d'aspiration médullaire.
- Anémie hémolytique **arégénérative (< 120 G/L) macrocytaire** en l'absence de carence en folates ou B12 et/ou associée à la recherche d'un syndrome myélodysplasique sous-jacent.
- **La biopsie ostéo-médullaire**
Elle ne doit pas être systématique et est inutile pour le diagnostic positif d'AHAI mais elle peut s'avérer utile
- Dans le cadre des AHA1 à Ac. chauds à la recherche d'une hémopathie lymphoïde dans les circonstances suivantes : présence d'un pic monoclonal ou d'une hypogammaglobulinémie, splénomégalie importante et/ou hétérogène et/ou en présence d'adénopathies profondes.
- Dans le cadre des AHA1 à Ac. froids, à la recherche d'une hémopathie lymphoïde dans certaines situations (cf Tableau 7). Celle-ci peut alors s'accompagner d'une aspiration médullaire pour phénotypage lymphocytaire, caryotype et biologie moléculaire.

6. Diagnostic différentiel

- Le diagnostic différentiel d'une AHA1 intègre les **autres causes d'hémolyse constitutionnelle** (anomalies de membrane, hémoglobinoopathies, déficits enzymatiques) **ou acquise**. La présence de sphérocytes sur le frottis sanguin, fréquente dans l'AHAI à Ac chauds, devra faire exclure, si le TDA est négatif, le diagnostic de microsphérocytose héréditaire, dont le diagnostic peut être révélé à l'âge adulte et confirmé par un test EMA ± une éktacytométrie (Guillaud C. *et al.* 2012).
- 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 (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 également avoir un TDA positif du fait de la présence d'allo-anticorps anti-GR sans pour autant avoir d'AHAI. Par ailleurs, il est important de systématiquement rechercher la prise d'un médicament potentiellement imputable récemment introduit.

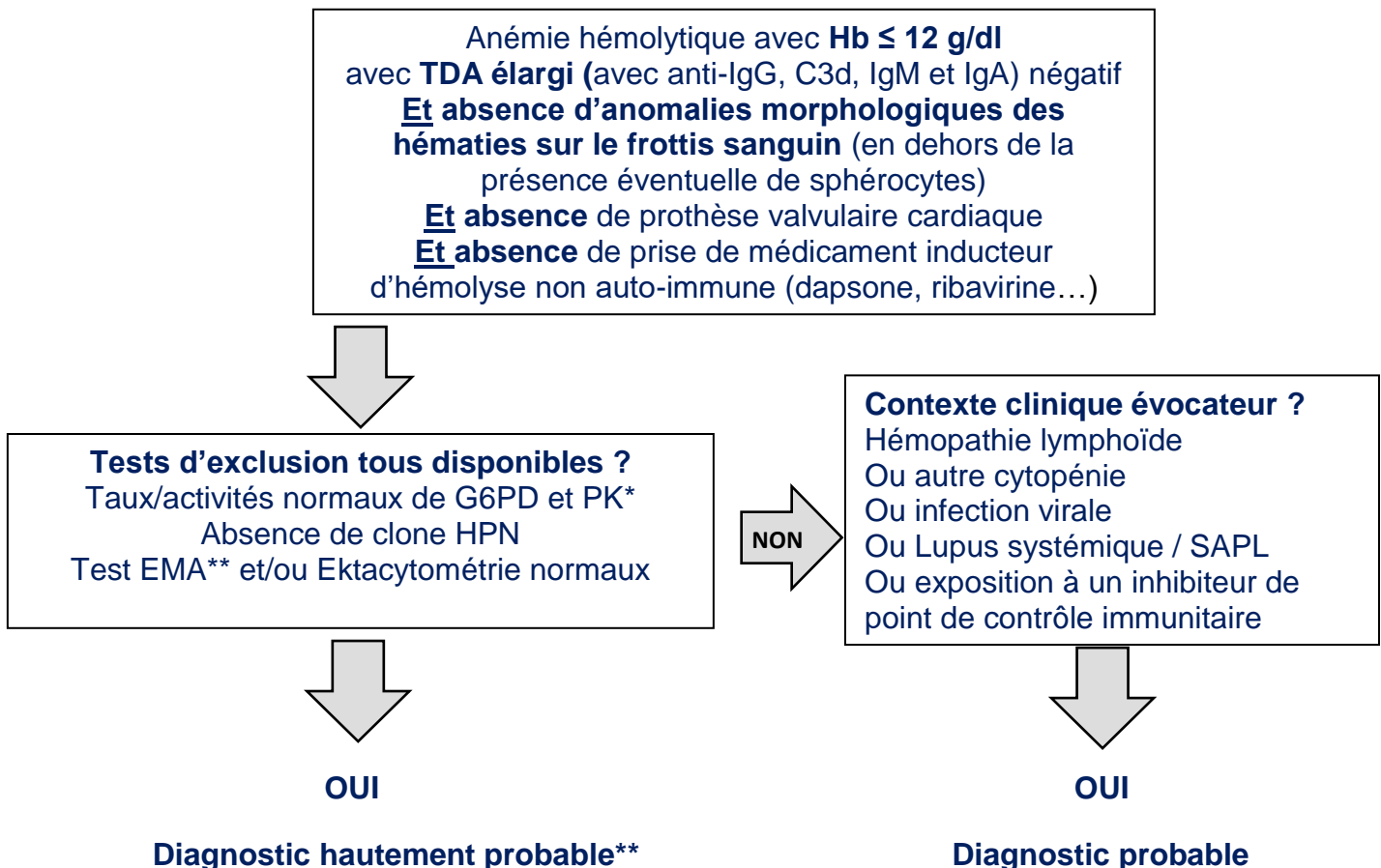
AHAI à TDA (= Coombs direct) négatif :

La sensibilité du TDA pour le diagnostic d'AHAI est très bonne, estimée à environ 95% à l'aide du test classique sur colonne de gel. On estime par conséquent la proportion des **AHAI à TDA négatif à environ 5% de l'ensemble des AHAI**. Le diagnostic d'AHAI à TDA négatif reste donc un diagnostic d'exclusion qui ne doit pas être porté par excès au risque d'exposer inutilement les patients à une corticothérapie prolongée ± un traitement par rituximab ou immunosuppresseur.

Il n'existe pas à ce jour de critères internationaux consensuels définissant l'AHAI à TDA négatif mais la 1^{ère} étape consiste à réaliser un TDA « élargi » avec un anticorps anti-IgA afin de ne pas méconnaître une AHAI due à un autoanticorps de type IGA (correspondant à environ 1% des AHAI à Ac. chauds de l'adulte).

Sur la base d'une étude rétrospective (Morbieu C *et al.* Abstract 2018) du CRMR portant sur une série de patients avec diagnostic d'AHAI à TDA négatif, les critères suivants peuvent être proposés (Figure 1).

Figure 1 : Critères diagnostiques d'une AHAI à TDA négatif



****Tests à réaliser à 1 mois de distance d'une transfusion. Présomption diagnostiquée renforcée en cas de réponse initiale probante à une corticothérapie d'épreuve.****

Dans certains cas, en l'absence d'hémogramme antérieur normal disponible, il peut être utile de recourir à un test génétique (**panel NGS hémolyse**) afin de ne pas méconnaître une cause constitutionnelle d'hémolyse (plus rarement acquise par mutation somatique sur myélodysplasie).

En cas d'anémie hémolytique acquise isolée ou associée à une thrombopénie avec un **TDA négatif** et **en l'absence de schizocytes** ou d'autre anomalie notable sur le frottis sanguin, le principal diagnostic différentiel chez l'adulte est l'hémoglobulinurie paroxystique nocturne (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 arégénérative ± 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, les réticulocytes sont normaux, le VGM franchement élevé et le TDA est négatif.

Le principal **diagnostic différentiel du syndrome d'Evans** est la microangiopathie thrombotique (MAT) et en particulier le **purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun (PTTa)** (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 PTTa, 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 PTTa 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 sévère 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. L'augmentation des schizocytes pouvant être parfois retardée, il ne faut donc pas hésiter à répéter leur recherche en particulier lorsqu'il existe des signes extra-hématologiques d'appel. A noter que dans le lupus systémique, les patients ont un risque à la fois de PTTa et de syndrome d'Evans.

7. Recherche d'une maladie associée /cause sous-jacente, quels examens et dans quel but ?

Cette recherche doit être conditionnée par le type d'AHAI. Dans les **AHAI à auto-Ac. « chauds »**, une maladie associée est présente dans environ **50% à 60% des**

cas (cf tableau 5). A noter que certaines maladies (lymphomes, lupus...) **peuvent se déclarer bien à distance** du diagnostic d'AHAI justifiant un suivi prolongé.

Tableau 5

Principales maladies / causes (en gras les causes à rechercher de façon systématique) pouvant être associées à une AHA1 à Ac « chauds.

1. Hémopathies lymphoïdes et autres hémopathies *

Leucémie lymphoïde chronique

Autres lymphomes malins non Hodgkinien de type B (lymphome de la zone marginale)

Leucémie aiguë lymphoblastique B

Leucémie chronique à grands lymphocytes à grains (LGL)

Lymphocytose B monoclonale (MBL)

Lymphadénopathie angio-immunoblastique

Lymphome de Hodgkin

Myélodysplasies

Leucémie myélomonocytaire chronique

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, SAPL

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Polyarthrite rhumatoïde

Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn

Maladie de Biermer[#], myasthénie[#]

Hépatite auto-immune[#], thyroïdites[#] (Hashimoto, Basedow)

Pneumopathie interstitielle lymphoïde[#]

Sarcoïdose

Fasciite de Shulman

Maladie associée aux IgG4

Polychondrite atrophante

4. Maladies infectieuses :

Mononucléose infectieuse (EBV), CMV, Parvovirus B19, Sars-COV2, VZV...

Infection chronique par le VHC, VIH

Bactéries (rare ++): Tuberculose, Brucellose, Syphilis

Parasites (rare ++): paludisme, babésiose.

5. Médicaments (cf. annexe 2)

6. Déficits immunitaires primitifs

Déficit immunitaire commun variable

ALPS (*Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*) et syndrome « ALPS-like »

Syndromes avec auto-immunité et/ou lymphoprolifération et/ou déficit immunitaire dus à des mutations des gènes CTLA4, LRBA, ou Stat3 (liste non exhaustive et évolutive)

Syndrome de Wiskott-Aldrich, maladie de Kabuki*, granulomatose septique chronique*, syndrome IPEX (*Immune dysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome*)

7. Divers :

Grossesse[#]

Post-allogreffe /autogreffe de moelle ou de cellules souches

Notes : # pour ces maladies, il s'agit plus de maladies auto-immunes ou de de circonstances pouvant être **associées à une AHAI** que de causes d'AHAI et de formes secondaires proprement dites. * Déficits immunitaires à révélation essentiellement pédiatrique ; LGL = *large granular lymphocytes*; Ly = lymphocytes

Un **déficit immunitaire** doit être évoqué au diagnostic ou au cours du suivi d'une AHAI à Ac. chauds prioritairement dans les **circonstances suivantes**:

- Gammaglobulines ou IgG totales < 5 g/l.
- Infections ORL ou bronchique répétées, pneumopathie bactérienne, infection fongique invasive, infection opportuniste.
- Granulomatose systémique atypique.
- Hyperplasie lymphoïde ganglionnaire, splénique ou d'organe.
- Eczéma et/ou atopie sévère.
- Maladies auto-immunes multiples en particulier cytopénies auto-immunes multiples (Evans) associées à des maladies inflammatoires (MICI) et/ou des maladies auto-immunes endocriniennes multiples.
- Antécédent de lymphome viro-induit ou de lymphome de Hodgkin (classique ou nodulaire).
- Antécédent familiaux évocateurs.

Une exploration minimale par dosage pondéral des Ig et sous classes IgG, réponse vaccinale et phénotypage T et B naïfs/mémoires sont requis et un avis spécialisé selon les résultats.

Un tableau d'ALPS doit être évoqué en présence des signes suivants :

- Hypergammaglobulinémie polyclonale importante.
- Hyperplasie lymphoïde non tumorale ganglionnaire ou splénique.
- Cytopénies autoimmunes multiples.
- Antécédent de lymphome.
-

Une exploration comprenant un dosage de la vitamine B12, un phénotypage lymphocytaire à la recherche d'un excès de lymphocyte T $\alpha\beta$ + CD4- CD8-, et un dosage d'IL10 sont requis et selon les résultats un avis spécialisé.

Dans les Tableaux 6 et 7 ci-après figurent les **examens complémentaires recommandés** pour rechercher, en fonction du contexte clinique, une affection associée sous-jacente chez l'adulte atteint respectivement d'une AHAI à Ac. « chauds » ou « froids ».

Tableau 6
Examens à réaliser au diagnostic d'AHAI à Ac. chauds

Maladie(s) recherchée(s)	Examens recommandés à titre systématique	Examens non systématiques, à discuter en fonction du contexte
Lupus systémique	Anticorps anti-nucléaires (AAN) + anti-ADN natifs et anti-ECT si AAN > 1/80	Si AAN > 1/80, LS avéré et/ou antécédent de thrombose spontanée ou avant splénectomie : -Recherche d'anticoagulant circulant lupique - Ac. anti-cardiolipides - Ac. anti-βéta2-GP1
Hémopathie lymphoïde	Immunophénotypage des Ly. B circulants (± Ly. T et NK en cas d'excès de lymphocytes de type LGL sur le frottis sanguin) Electrophorèse de protéines plasmatiques + Immunofixation	Biopsie ostéo-médullaire à discuter si : -pic monoclonal - hypogammaglobulinémie - Splénomégalie homogène > 16 cm ou splénomégalie hétérogène - Adénopathie(s) profonde(s) non accessible(s) à une biopsie
Tumeur solide	Scanner TAP*	Biopsie ganglionnaire si adénopathie(s) suspecte(s) Si besoin après TEP-TDM
Déficit immunitaire	Dosage pondéral des Ig : IgG, IgA et IgM	SI gammaglobulines ≤ 5 g/l Immunophénotypage des Ly B et T naïfs et mémoires (+ avis spécialisé)
Infections	Sérologies VIH, VHC et VHB (pré-thérapeutique avant corticoïdes ± rituximab)	Sérologies ± PCR des virus EBV, CMV, Parvovirus B19, SARS-COV2...en cas de prodromes infectieux / contexte évocateur et/ou de la présence d'un syndrome mononucléosique sur le frottis sanguin

Notes : ECT= extraits de cellules thymiques ; TAP = thoraco-abdomino-pelvien; * sauf en cas de lupus systémique manifeste; LGL = *Large granular lymphocytes*;

Tableau 7

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

Maladie recherchée	Examens recommandés à titre systématique	Examens non systématiques
Clone B / hémopathie lymphoïde caractérisée	<p>Electrophorèse des protéines sériques + immunoélectrophorèse des protéines sériques (=immunofixation),</p> <p>Scanner thoraco-abdomino-pelvien</p> <p>Immuno-phénotypage des lymphocytes B circulants (en l'absence de contexte infectieux évident)</p>	<p>Si pic IgM >10 g/l et/ou syndrome tumoral et/ou avant traitement combiné par rituximab +/- chimiothérapie:</p> <p>Myélogramme + caryotype + immunophénotypage Ly B sur la moelle, ± panel NGS B</p> <p>Et/ou</p> <p>Biopsie-ostéomédullaire</p> <p>Recherche de mutation MYD88 (sur sang périphérique si population monoclonale circulante (ou sur la moelle)</p> <p>En présence d'un syndrome tumoral :</p> <p>-Biopsie ganglionnaire</p> <p>Dosage du complément* CH50, C3 et C4 (consommation non spécifique) avant mise sous inhibiteur du complément</p>
Infection		<p>Contexte infectieux aigu et brutal évocateur d'AHAI post-infectieuse</p> <p>Sérologie Mycoplasma pneumoniae ± PCR nasopharyngée, Sérologies ± PCR EBV, CMV, Parvovirus B19, SARS-COV2</p>

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

1. Mesures générales symptomatiques et préventives et mesures thérapeutiques d'urgence pour les formes sévères

En fonction des signes de gravité cliniques et/ou biologiques au diagnostic d'AHAI, de la tolérance de l'anémie et/ou du profil du patient (exemple : sujet âgé avec comorbidités cardio-vasculaires), une **hospitalisation urgente en milieu spécialisé** (médecine interne, hématologie voire en soins continus ou intensifs si besoin) peut s'avérer nécessaire afin de débiter sans délai la prise en charge. Pour les formes non graves / bien tolérées avec un taux d'hémoglobine stable ou une cinétique de décroissance lente, une **prise en charge ambulatoire est possible**.

Les **mesures symptomatiques** suivantes **doivent être initiées**.

Dans tous les cas, en présence d'une hémolyse active, il est licite d'initier une **substitution par acide folique** (5 mg/j) afin de prévenir une possible carence en folates à terme favorisée par l'érythropoïèse accrue secondaire à l'hémolyse.

Compte tenu du risque accru bien établi de manifestations thrombo-emboliques au cours de l'AHAI (Maquet *et al.* 2021), une **prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse par HPBM à dose préventive** doit être systématiquement initiée chez les patients hospitalisés pour la prise en charge d'une AHA ; y compris chez des sujets jeunes et autonomes.

Chez des patients avec des antécédents de thromboses et/ou des facteurs de thrombophilie acquise ou constitutionnelle surajoutés, **la prescription d'une dose plus élevée voire thérapeutique d'anticoagulant peut se discuter au cas par cas** (non consensuel et pas de données disponibles dans la littérature). Une étude randomisée est en cours en France (essai API-AHA) pour évaluer l'intérêt de poursuivre au décours de l'hospitalisation de l'apixaban à dose préventive en relais de l'HBPM.

Compte tenu **du risque thrombo-embolique accru**, la prophylaxie de la thrombose par HBPM doit être systématique et optimale chez les patients hospitalisés pour une AHA *de novo* ou une exacerbation d'AHAI pré-existante et tout particulièrement chez les patients splénectomisés.

A la phase aigüe, chez les patients hospitalisés, il faut veiller au maintien d'une bonne hydratation, à adapter à l'état cardio-vasculaire du patient, pour prévenir les possibles conséquences rénales en cas d'hémolyse intra-vasculaire.

Mesures de protection vis-à-vis du froid (port de gants, chaufferettes, bonnets, etc.) dans le cas de la MAF en particulier chez les patients atteints de troubles microcirculatoires à type d'acrosyndrome. Il peut être nécessaire de surchauffer la chambre du patient en cas d'hospitalisation. Il est indispensable **d'informer l'anesthésiste et le chirurgien en cas de chirurgie programmée chez un patient atteint de MAF** de bien réchauffer le patient et l'environnement du bloc opératoire ainsi que les solutés de perfusion. Les indications de chirurgie

cardiaque (impliquant une hypothermie induite) avec circulation extra-corporelle doivent être soupesées au cas par cas en amont de la chirurgie compte tenu des risques élevés (hémolyse, agglutination des hématies...).

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.

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 (pendant au moins les 6 premiers mois) en privilégiant un traitement par cotrimoxazole (ou en cas d'allergie : aérosols de pentacarinate ou atovaquone per os).

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

Transfusion :

Une transfusion peut s'avérer nécessaire à la phase initiale ou lors de rechutes de l'AHAI, en cas de mauvaise tolérance clinique de l'anémie et/ou de déglobulisation rapide ou profonde, en particulier chez les patients âgés et/ou porteurs de comorbidités cardio-vasculaires. Le **rendement transfusionnel immédiat**, défini par un gain d'Hb d'au moins 0,5 g/dl par concentré érythrocytaire, est, sur la base des quelques données disponibles dans la littérature, **effectif** (bien que de courte durée) **dans environ 60% des cas** (Chen *et al.* 2020). La transfusion peut clairement aider à « passer un cap » aigu dans les formes les plus sévères d'AHAI. Le risque de provoquer par le biais de la transfusion une hémolyse intra-vasculaire et d'aggraver transitoirement la symptomatologie initiale est globalement très faible à condition que les concentrés érythrocytaires soient rendus « les moins incompatibles » avec le profil des auto-anticorps du patient. Cela implique la réalisation en amont (pour les patients préalablement transfusés et/ou les femmes ayant eu des antécédents de grossesse) par le centre de transfusion, de techniques d'adsorption afin de distinguer les auto-anticorps d'éventuels allo-anticorps et de délivrer les concentrés érythrocytaires « les moins incompatibles » avec le profil des auto-anticorps du patient.

La transfusion devra être relativement lente (≥ 2 h par concentré érythrocytaire) et, en cas d'AHAI à auto-anticorps « froids », les concentrés érythrocytaires doivent idéalement être administrés à l'aide d'un réchauffeur branché sur la tubulure afin d'optimiser le rendement immédiat et de limiter le risque d'agglutination.

Le recours à la transfusion ne doit pas être retardé dans les formes sévères et/ou mal tolérées d’AHAI

Il est primordial d’informer les médecins / biologistes de l’EFS du contexte et des antécédents du patient pour minimiser le risque d’allo-immunisation et de réactions.

En cas d’AHAI à anticorps froids, il faut recourir à un « réchauffeur » branché sur la tubulure

Agents stimulants l’érythropoïèse (Epo 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 d’AHAI à Ac « chauds » ou « froids » dépendantes des transfusions lorsque le niveau de la réticulocytose est inadapté comparé au degré de l’anémie (BMRI < 121, cf page 19)).

Sur la base de données rétrospectives (Salama *et al.* 2014 ; Fattizzo *et al.* 2021) et d’une étude prospective récente (Fattizzo *et al.* 2023), le recours transitoire (**hors AMM**) à un agent stimulant l’érythropoïèse (ASE) peut aider à « passer le cap » dans l’attente d’une réponse au traitement spécifique (grade B/C) dans les cas des AHAI à Ac « chauds » ou de limiter le recours aux transfusions dans la MAF, et ce avec un gain significatif d’Hb en particulier chez les patients ayant une réticulocytose au moins partiellement inadaptée. Un taux inadapté d’Epo sérique est également associé à une meilleure réponse (Fattizzo *et al.* 2021 et 2023). Dans la limite des données disponibles, le recours à un ASE ne semble pas augmenter le risque thrombotique dans le contexte d’AHAI. Il n’y a pas de consensus quant à la dose optimale d’ASE à utiliser dans ce contexte ; celle-ci est de l’ordre de 100 à 300 µg/semaine pour la darbopoïétine alpha ou de 20 à 40 000 UI x 2 /semaine pour l’époïétine alpha (Fattizzo *et al.* 2021 et 2023).

Les échanges plasmatiques (EP) :

Les rares données existantes de la littérature sont un peu contradictoires et il n’y a pas de preuve que le recours aux échanges plasmatiques (EP) améliore de façon significative le rendement transfusionnel (Fattizzo *et al.* 2015, Ruivard *et al.* 2006). Cette procédure **doit donc être réservée aux seuls cas d’AHAI 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). L’indication de recours en urgence aux EP doit être au mieux **discutée avec un centre de référence/compétence**. A noter qu’en cas de mise en route d’EP, **la compensation doit se faire avec de l’albumine** et non avec du plasma frais congelé de nature à activer la cascade du complément.

Les Immunoglobulines polyvalentes (IgIV).

Les **IgIV n'ont pas l'AMM dans l'AHAI** et sur la base de données purement rétrospectives anciennes portant sur 37 patients dont 11 enfants (Flores *et al* 1993), leur efficacité à court terme est faible puisqu'observée uniquement chez 1/3 des patients. Une étude observationnelle rétrospective récente (Sair M *et al*. SNFMI 2022) portant sur 34 adultes atteints d'AHAI ayant reçu des IgIV a montré un **taux de réponse globale à J7 de 32%**. Dans la limite des données publiées à ce jour, il n'y a pas de démonstration d'une efficacité supérieure dans les AHAIs à anticorps froids. Comme pour les EP, et compte tenu notamment d'un risque thrombotique accru, le **recours aux IgIV ne doit être réservé qu'aux formes sévères d'AHAI dépendantes des transfusions avec mise en jeu du pronostic vital**, et leur indication **discutée et validée par un centre de référence / compétence**.

Au cours de l'AHAI à Ac. chauds ou froids, le recours transitoire (hors AMM) à un ASE peut s'avérer utile en cas de **réticulocytose inadaptée (BMRI < 121)**. Dans les formes les plus sévères d'AHAI, l'indication du recours à des IgIV et/ou des EP doit être discutée au cas par cas en lien avec un centre de référence ou de compétence

2. Traitement des AHAIs à auto-anticorps « chauds »

Les situations durables d'hémolyse compensée pouvant relever d'une simple surveillance sont rares (< 5%) et exceptionnellement durable dans le contexte d'AHAI à Ac. chauds. Par conséquent, la quasi-totalité des patients atteints d'AHAI à Ac. chauds relève d'un traitement autre que simplement des mesures symptomatiques.

- **Corticoïdes :**

Dans les AHAIs à auto-anticorps « chauds », qu'elles soient primitives ou secondaires, le **traitement de 1^{ère} ligne** repose sur la corticothérapie par voie générale (grade B/ C). La **posologie initiale** est de **1 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent (sans dépasser 100 mg/j au maximum) chez l'adulte**, à maintenir pendant 3 semaines. Il n'y a pas de données contrôlées montrant qu'une dose initiale plus élevée de prednisone se justifie d'emblée dans l'AHAI, mais, en l'absence de réponse au moins partielle au bout de 7 à 10 jours, **la dose initiale peut être transitoirement augmentée à 100 mg/j**. Dans les formes graves, et par analogie avec d'autres maladies auto-immunes (grade B/C), elle peut être initialement administrée par voie intraveineuse sous la forme de bolus intraveineux (méthylprednisolone 500 à 1000 mg, de J1 à J3) ou encore de dexaméthasone *per os* à forte dose (40mg J1-J4) en sachant toutefois qu'il n'y a pas d'études prospectives randomisées disponibles dans l'AHAI à Ac. « chauds » ayant comparé différentes modalités de corticothérapie entre elles (prednisone, méthylprednisolone, dexaméthasone).

En cas de réponse initiale (*cf.* Tableau 8 pour les critères de réponse) à la corticothérapie, une décroissance doit être débutée après 3 semaines à raison de 10 mg en moins tous les 10 jours jusqu'au palier de 10 mg/j ; dose à maintenir pendant 2 à 3 semaines avant de diminuer ensuite aux paliers de 7,5 et 5 mg/j dans le but de **sevrer le patient de la corticothérapie en idéalement 3 mois et jusqu'à 6 mois maximum** en cas de réponse complète persistante.

Sur la base d'études prospectives (Birgens *et al.* 2013 ; Michel *et al.* 2017), environ 1/3 des patients obtient une rémission complète prolongée après une corticothérapie seule à dose « rapidement » dégressive suivie d'un arrêt en 3 à 4 mois après l'obtention de la réponse initiale (grade B).

Dans environ 2/3 des cas, la corticothérapie ne peut être arrêtée durablement sans rechute (Roumier *et al.* 2014). En cas de réponse partielle ou de rechute lors de la décroissance, **la dose minimale efficace de corticoïdes** doit être trouvée et maintenue, et si cette dose est $> 0,1 \text{ mg/kg/j}$ d'équivalent prednisone (= absence de rémission au moins partielle), un traitement de 2^{ème} ligne à visée d'épargne cortisonique doit être envisagé.

En cas de rechute sous corticothérapie, une réponse peut généralement être à nouveau obtenue après une augmentation de la posologie d'au moins 2 paliers au-dessus par rapport au dernier seuil minimal efficace et l'indication du rituximab (grade B) ou d'un autre traitement d'épargne cortisonique doit alors se discuter chez l'adulte.

- **Rituximab (hors AMM)**

Un traitement de 2^{ème} ligne par rituximab se justifie en cas de **cortico-résistance** avérée après 2 semaines de traitement bien conduit, (environ 10 à 15% des patients) ou **d'emblée en cas de forme grave**, ou encore en cas de **cortico-dépendance** (nécessité de maintenir une dose de prednisone $> 0,1 \text{ mg/kg/j}$ pour maintenir une rémission partielle *cf* Tableau 8).

Chez le sujet âgé (> 75 ans) et/ou porteur de nombreuses comorbidités (diabète, hypertension, obésité...) **le recours précoce au rituximab est licite** (grade A/B) et ce même en cas de réponse initiale à la corticothérapie, afin de limiter les effets secondaires d'une corticothérapie prolongée à forte dose.

En effet, sur la base de 2 essais prospectifs randomisés, dont un en double aveugle versus placebo (Birgens *et al.* 2013 ; Michel *et al.* 2017), réalisés chez l'adulte, **le rituximab est le médicament qui présente le meilleur rapport bénéfice/risques (grade A/B)**. Il peut être utilisé selon le schéma correspondant **une dose fixe de 1000 mg à 2 semaines d'intervalle (J1 et J15)** ce schéma étant aussi efficace que le schéma classique à 375 mg/m^2 par semaine x 4. Le taux de réponse globale à 1 an avec l'un ou l'autre de ces schémas est de 75%.

En cas de réponse objective au rituximab (qui peut prendre 2 mois pour être optimale) chez un patient sous corticoïdes, la corticothérapie ne doit pas être

arrêtée prématurément après la cure de rituximab mais être diminuée de façon progressive sur au moins 8 à 10 semaines.

Il n'y a **pas d'étude ayant évalué l'intérêt d'un traitement d'entretien** à intervalle régulier par le rituximab dans cette indication et par conséquent cette attitude ne peut être recommandée dans l'AHAI primaire à Ac. chauds. En revanche, en cas de réponse complète persistante d'une durée d'au moins 12 mois, il est licite de proposer une nouvelle cure de rituximab avant d'envisager une autre ligne thérapeutique.

Compte tenu notamment du risque d'hypogammaglobulinémie post-rituximab et de réponses vaccinales à anticorps notoirement défectueuses dans les 6 mois au moins post-rituximab, il est recommandé à chaque fois que cela est possible de procéder au moins 2 semaines avant le rituximab, à des vaccinations, en **priorité contre le pneumocoque**. D'autre primo-vaccinations ou rappels contre des infections virales saisonnières ou endémiques (grippe, SARS-COV2...) sont également vivement recommandées en fonction du contexte épidémique.

Par ailleurs, des cas de pneumocystose ayant été rapportés dans ce contexte (Michel *et al.* 2017), en particulier chez des sujets âgés, une **prophylaxie de la pneumocystose est recommandée pendant au moins les 6 mois suivant le traitement par rituximab** et au-delà de ce délai en cas de poursuite de la corticothérapie.

Il est recommandé de **surveiller régulièrement** (tous les 6 mois en moyenne), pendant au moins les 2 à 3 ans (y compris chez les patients en rémission) qui suivent un traitement par rituximab, **le taux de gammaglobulines**, une hypogammaglobulinémie, symptomatique ou non, pouvant survenir après un traitement par rituximab. En cas d'apparition d'une hypogammaglobulinémie, il est recommandé de contrôler le taux de lymphocytes B CD19⁺ dans le sang périphérique et de réaliser un phénotype étendu des sous-populations lymphocytaires B (notamment des Ly.B mémoires « switchés ») et T afin de ne pas méconnaître l'existence d'un déficit immunitaire primitif « démasqué » par le rituximab.

En cas d'**hypogammaglobulinémie secondaire symptomatique (infections à germes encapsulés)**, la mise en route d'un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes doit être discutée avec le centre référent avec comme objectif l'obtention d'un taux résiduel d'Ig $\geq 8\text{g/L}$.

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 et ce sous couvert de la surveillance à intervalles réguliers de l'ADN viral du virus B.

- **Tableau 8 : Critères de réponse au traitement et critères de rémission de l’AHAI et définition de la cortico-dépendance**

Critère	Définition
Réponse partielle (RP)	Hb \geq 10 g/dL avec un gain d’au moins 2g par rapport aux taux initial avant traitement et à distance (\geq 7j) d’une transfusion.
Réponse complète (RC)	Normalisation du taux d’Hb avec normalisation des paramètres d’hémolyse 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, 3 mois pour l’azathioprine...).
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 0,1 mg/kg/j d’équivalent prednisone/j ou sous un traitement immunosuppresseur à dose stable.
Rémission complète*	Normalisation du taux d’hémoglobine avec normalisation des paramètres d’hémolyse, en l’absence de tout traitement , et ce à 2 reprises à au moins 4 semaines d’intervalle.
AHAI à Ac. chauds corticodépendante	Nécessité de maintenir au long cours une dose de corticoïdes > 0,1 mg/kg/j d’équivalent prednisone pour maintenir au moins une rémission partielle.

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

- **Les immunosuppresseurs (cf. Tableau en Annexe 1)**

En cas de non-réponse au rituximab ou de réponse partielle et/ou de courte durée suivie d’une rechute dans les 12 mois suivant le rituximab, la mise en route d’un **traitement de 3^{ème} ligne** est légitime. Longtemps occupée par la splénectomie, **cette 3^{ème} ligne est actuellement le plus souvent dévolue à un traitement immunosuppresseur.** Globalement sur la base d’études rétrospectives portant le plus souvent sur un nombre assez faible de patients, leur efficacité est estimée entre 40 et 60%.

- **Azathioprine (AMM) :**

L'azathioprine a été l'un des tous premiers immunosuppresseurs utilisé dans l'AHAI et il est le seul ayant l'AMM dans l'AHAI de l'adulte, même si cette AMM avait été octroyée uniquement sur la base de petites séries de cas pédiatriques et non sur celle d'un essai contrôlé et randomisé. Prescrit à la dose moyenne de **2 à 3 mg/kg/jour**, il permet l'obtention d'une rémission au moins partielle dans 50 à 60% des cas; une durée de traitement de 3 mois est souvent nécessaire avant de pouvoir statuer sur son efficacité. En cas d'efficacité le traitement doit être poursuivi au moins 18 à 24 mois avant d'envisager l'arrêt. Ce traitement est habituellement bien toléré et peut être utilisé chez la femme enceinte. L'azathioprine est une association de purinethol et d'un dérivé imidazolé. En cas d'intolérance notamment digestive, cette dernière peut être liée au dérivé imadazolé et la prescription de purinethol à la même posologie que l'azathioprine peut constituer une alternative. 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, reste débattu.

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

Dans l'AHAI de l'adulte, la dose moyenne utilisée est de 2000 mg/j (Howard J *et al.*). Le MMF est formellement contre-indiqué en cas de grossesse ou de désir de grossesse du fait d'un risque d'embryo-fœto 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. En cas d'intolérance digestive, la prescription de mycophénolate sodique (Myfortic®) est une alternative.

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

Sur la base de données rétrospectives, à la dose moyenne de 3 à 5 mg/kg/j, la ciclosporine A entraîne une réponse dans 50 à 70% de cas (Emilia G *et al.* 1996). La surveillance régulière du taux résiduel de ciclosporine (cible habituelle: 150 à 250 ng/ml) permet de vérifier l'observance, et d'adapter la dose en cas d'intolérance et/ou d'inefficacité (taux sérique cible non validé dans cette indication). Le délai d'action relativement court de la ciclosporine comparée aux autres immunosuppresseurs rend son usage intéressant dans les formes sévères et réfractaires d'AHAI.

- **Inhibiteurs de mTor : sirolimus et everolimus (hors AMM) :**

L'efficacité du sirolimus a surtout été rapportée chez des enfants atteints d'ALPS ou d'autres DIP ou encore dans des AHAIs survenant après transplantation. Son utilisation est intéressante notamment en cas de syndrome d'Evans. Une étude rétrospective française récente a montré des résultats intéressants chez l'adulte (Sorin B *et al.* 2023) La dose usuelle initiale est de 2 mg/j, les taux sériques à cibler (non validés dans cette indication) sont compris entre 4 et 15 ng/ml.

- **Cyclophosphamide (hors AMM) :**

Ce traitement peut être utilisé en 3^{ème} ou 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, ou encore à dose encore plus forte sans autogreffe (Moyo VM *et al.* 2022). 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 et des techniques de préservation d'ovocytes pour les femmes en âge de procréer. Il n'y a pas de données disponibles dans l'AHAI concernant l'efficacité potentielle du cyclophosphamide par voie orale. Actuellement, le cyclophosphamide est plutôt réservé aux AHAIs réfractaires (voir + loin) en associant au rituximab et à la dexaméthasone et notamment aux formes secondaires associées à une hémopathie lymphoïde.

- **Splénectomie :**

Sauf situation particulière et urgente, la **splénectomie est désormais plutôt indiquée en 4^{ème} ligne dans l'AHAI primaire de l'adulte** (Jager U *et al.* 2019), en cas d'échec et/ou rechute après successivement corticothérapie, rituximab et d'au moins 1 traitement immuno-suppresseur pris pendant une durée suffisante pour pouvoir juger de son efficacité. Les taux de rémission à long terme de l'AHAI après splénectomie sont, selon les études, de 50 à 70% chez l'adulte (Maskal *et al.* 2021). Les risques infectieux au long cours, qui ne sont qu'en partie diminués par les vaccinations préalables, 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 coelioscopie (Patel NY *et al.* 2012), 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 optimale 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.

L'éducation et la sensibilisation du patient et du corps médical au respect des mesures d'accompagnement de la splénectomie visant à prévenir les complications infectieuses et thrombotiques **sont essentielles**.


```

graph TD
    A["Prednisone : 1 mg/kg/j (dose max ≤ 100 mg/j) pendant 3 à 4 semaines  
(± précédé de bolus de méthylprednisolone I.V dans les formes sévères)"]
    A --> B["Absence de réponse à J15*"]
    A --> C["Réponse initiale (au moins RP)*"]
    B --> D["Rituximab†  
1000 mg J1 et J15"]
    D --> E["Réponse persistante"]
    D --> F["Echec ou cortico-dépendance"]
    F --> G["Azathioprine  
Ou autre IS"]
    G --> H["Réponse"]
    G --> I["Echec"]
    I --> J["Splénectomie"]
    J --> K["Réponse"]
    J --> L["Echec → Bortezomib + DXM, inclusion dans 1 essai thérapeutique."]
    C --> M["Décroissance à partir de S3"]
    M --> N["Cortico-dépendance**"]
    M --> O["Arrêt après 3 à 6 mois maximum si RC**"]
    N --> P["Rituximab"]
    P --> Q["Echec."]
    P --> R["Réponse"]
    O -.-> S["si rechute à distance"]
    S --> P

```

38

2. Définition et prise en charge des d'AHAI à Ac. Chauds réfractaires

Définition.

Une AHAï à anticorps chauds est définie comme **réfractaire** si elle remplit les critères suivants : persistance d'une hémolyse non compensée avec un taux d'Hb < 10 g/dl, corticodépendance supérieure à 10 mg/j d'équivalent prednisone, **échec du rituximab (absence de réponse ou rechute précoce), échec d'au moins un immunosuppresseur conventionnel** (parmi azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine, sirolimus), **et échec d'une splénectomie**. En cas de contre-indication avérée à la splénectomie, le patient en échec des 3 premières lignes thérapeutiques sera pris en charge de la même façon.

Dans cette situation, les options thérapeutiques fondées sur les preuves sont limitées, et devraient idéalement être discutées avec un centre de compétence ou de référence de manière collégiale.

Les objectifs du traitement sont d'obtenir une rémission clinique avec une indépendance transfusionnelle et une dose d'équivalent prednisone < 0,1 mg/kg/j tout en limitant les effets secondaires. Les options suivantes doivent être discutées dans ce contexte :

- **Recours à un immunosuppresseur conventionnel (cf. Tableau en Annexe 1) d'une autre classe que celui déjà utilisé avant la splénectomie.** Le cyclophosphamide I.V. peut également se discuter dans ce contexte.

- **Bortezomib et dexaméthasone (hors AMM).** Le bortezomib (en sous cutané à la dose de 1,3 mg/m², jours 1, 4, 8 et 11, avec des cycles de 21 jours) **associé à la dexaméthasone** (20 mg per os hebdomadaire) a été rapporté comme efficace dans de petites séries non contrôlées de patients avec AHAï réfractaire (Fadlallah *et al.* 2019). L'efficacité peut être retardée et nécessiter 6 cycles pour obtenir une rémission complète. Les effets secondaires (neuropathie périphérique, thrombopénie, neutropénie notamment) peuvent limiter l'utilisation prolongée de ce traitement et nécessiter une adaptation des doses.

Anti-CD38 (hors AMM). Le daratumumab (IV ou SC) a été utilisé à titre compassionnel chez des patients avec une AHAï réfractaire (Crickx *et al.* 2021). Le schéma n'est pas codifié mais est généralement identique à celui utilisé dans le myélome, bien que la durée optimale nécessaire avant de pouvoir conclure à l'efficacité du traitement soit inconnue. Il s'agit d'injections intraveineuses à 16 mg/kg de Daratumumab hebdomadaires (ou à la dose unitaire fixe de 1800 mg par voie SC) associées à une prémédication par dexaméthasone durant 4 à 8 semaines, puis un espacement progressif ou un arrêt. Les principales toxicités sont infectieuses du fait de l'hypogammaglobulinémie qui est partiellement réversible à l'arrêt du traitement. A noter une interférence de l'anticorps monoclonal avec le **TDA qui se positive sous daratumumab** indépendamment de l'AHAI.

L'inclusion dans un essai thérapeutique testant l'efficacité d'un traitement innovant dans cette indication pourra bien sûr être également envisagée en fonction du contexte.

3. Particularités de certaines d'AHAI secondaires

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

- **AHAi et Lupus systémique**

L'association à un **lupus systémique (LS)** est rapportée dans 1 à 10% des cas d'AHAI à Ac chauds selon les séries. A l'inverse, **2 à 5% des patients atteints de LS présenteront une AHAi** au cours de leur suivi. Il s'agit le plus souvent d'une complication précoce, qui peut même parfois révéler ou précéder le diagnostic de LS. L'AHAI a été associée dans certaines études à un surrisque d'atteintes sévères (rénales, système nerveux central) voire une surmortalité, mais les données sont discordantes selon les séries. L'association à la présence d'anticorps anti-Sm est fréquente, et la survenue d'un PTI associé (syndrome d'Evans), la présence de marqueurs anti-phospholipides (APL) et la survenue d'épisodes thrombotiques sont également réputées plus fréquentes dans cette sous-population de patients lupiques.

Dans un contexte d'hémolyse chez un patient lupique, à fortiori **en cas de thrombopénie associée** avec un syndrome hémorragique absent ou discret, et/ou de manifestations viscérales (neurologiques, cardiaques), il faut systématiquement **éliminer un PTTa** (recherche de schizocytes, activité ADAMTS13), d'autant que la présence de schizocytes peut parfois initialement manquer et retarder le diagnostic de PTTa et le TDA être faiblement positif dans d'authentiques PTTa. Un **syndrome catastrophique des antiphospholipides** devra également être évoqué en cas de bi-cytopénie associée à des manifestations extra-hématologiques (peau, rein, cœur, SNC...) en lien avec des phénomènes thrombotiques. Les autres causes d'hémolyse (infectieuses, médicamenteuses...) devront également être éliminées dans ce contexte.

Sur le plan thérapeutique et bien qu'il n'y ait pas de données publiées démontrant son efficacité propre dans la prise en charge de l'AHAI, l'hydroxychloroquine doit être prescrite en prévention des rechutes à tous les patients lupiques (sauf contre-indication). Le traitement de **1^{ère} ligne repose en priorité sur les corticoïdes**, selon le même schéma qu'au cours des AHAi à Ac chauds primitives (Figure 2). En cas d'échec ou de cortico-dépendance, voire d'emblée dans les formes où l'hémolyse est très sévère et/ou lorsque le terrain est fragile et qu'une épargne cortisonique est nécessaire, le **rituximab (hors AMM)** en seconde ligne a fait la preuve d'une très bonne efficacité dans ce contexte sur la base de données rétrospectives ou de registres (grade C), avec un taux de réponse proche de 80%

(Serris *et al.* 2018), et son utilisation est licite en l'absence d'atteinte extra-hématologique grave (rénale ou neurologique par exemple). Une prophylaxie contre les infections à *Pneumocystis jirovecii* est vivement conseillée sous ce traitement.

En présence d'une atteinte extra-hématologique grave associée (atteinte rénale de classe III(A) ou IV(A), atteinte neurologique centrale), le recours aux immunosuppresseurs (en priorité le MMF ou le cyclophosphamide) doit être en revanche préféré au rituximab, qui peut néanmoins être secondairement associé aux traitements précédents en cas de non contrôle de l'anémie hémolytique.

En raison d'une majoration du risque de thrombose dans ce contexte, la splénectomie doit être réservée aux AHAI ou aux syndromes d'Evans sévères et récidivants après échec du rituximab et d'au moins un traitement immunosuppresseur. Compte tenu de ce risque thrombotique accru, le rapport bénéfices/risques d'un **recours à la splénectomie doit être bien soupesé en cas de syndrome des anti-phospholipides (SAPL) associé au LS**. Bien qu'une étude récente n'ait pas montré de surrisque de la splénectomie en cas de SAPL (Rangel-Patiño J *et al.* 2022) on indication (rapport bénéfice/risque) doit être également bien soupesée en présence d'anticorps (Ac) Apl sans SAPL dûment défini, tout particulièrement en cas de **triple positivité**.

L'utilisation d'EPO n'a pas été évaluée sur ce terrain, et devra être utilisée avec prudence après avoir soigneusement évalué la balance bénéfice/risque, en particulier si des marqueurs Apl sont présents.

En l'absence de données probantes en termes d'efficacité, le belimumab (Ac. monoclonal anti-BAFF) n'est pas indiqué dans l'AHAI associée au LS, il en de même à ce stade de l'anifrolumab.

Enfin dans les formes les plus sévères, réfractaires au rituximab, aux immunosuppresseurs conventionnels et à la splénectomie (ou en cas de contre-indication à celle-ci), le traitement devra être discuté au cas par cas dans le cadre d'une RCP en lien avec un CCMR ou un CRMR. En phase active « aiguë », la ciclosporine ou les inhibiteurs de mTOR (sirolimus) peuvent être envisagés au cas par cas. L'utilisation de l'association bortezomib + dexaméthasone a montré des résultats encourageants (en général après au moins 3 ou 4 cycles d'induction) chez des patientes lupiques avec AHAI réfractaire.

- **AHAi et DICV ou autres DIP**

Le traitement initial des AHAI au cours des DIP repose sur les mêmes principes thérapeutiques que dans les formes primaires avec néanmoins quelques points à souligner :

- Il faut s'évertuer à trouver la **dose minimale efficace** de corticoïdes dans des délais relativement courts afin de ne pas trop majorer le risque infectieux dans ce contexte.
- La substitution en Ig n'influe pas sur l'évolution de l'AHAI dans les DIP avec hypogammaglobulinémie.
- Le **rituximab** (fortement déconseillé dans l'ALPS) est souvent efficace (hors AMM) au cours du DICV mais peut majorer l'hypogammaglobulinémie et le risque infectieux chez les patients non préalablement substitués par Ig. (Gobert *et al.* 2011). Il est par conséquent recommandé dans ce contexte d'initier une substitution par Ig afin de prévenir la survenue d'infections potentiellement sévères.
- Il peut s'avérer utile d'instaurer une antibioprophylaxie par sulfaméthoxazole/triméthoprime à 800/160mg/jour en prévention de la pneumocystose.
- La **splénectomie** (non formellement contre-indiquée en cas de DICV) majorant le risque d'infection à pneumocoque **doit être évitée**, en particulier au cours de l'ALPS.
- Les immunosuppresseurs de type azathioprine ou mycophénolate mofetil peuvent être utilisés, en association à une prophylaxie de la pneumocystose (en particulier en cas de déficit CD4 < 200 /mm³ ou CD4 naïfs < 10%).
- En présence d'une hépatopathie vasculaire porto-sinusoïdale l'utilisation de l'azathioprine est déconseillée.
- Les inhibiteurs de mTor sont particulièrement efficaces dans l'ALPS, dans certaines « Tregopathies » (anomalies constitutionnelles des Ly.T régulateurs), et au cours des cytopénies auto-immunes multiples compliquant les déficits immunitaires.
- La ciclosporine et les inhibiteurs de mTor sont à privilégier dans le syndrome de Good.
- Parmi les plus de 500 anomalies génétiques de l'immunité, certains défauts sont responsables d'activation pathologique ou de défaut d'activation de voies de signalisation accessibles à un traitement dit ciblé, par exemple :
 - Inhibiteur de JAK, ruxolitinib, dans les mutations responsables d'activation directe ou indirecte des voies JAK-STAT.
 - Abatacept dans les déficits en Irba et les haplo-insuffisances en CTLA4.
 - Inhibiteur de Pi3kδ, leniolisib, dans les syndromes d'activation de Pi3Kδ.

Il est donc important en cas de suspicion de DIP d'identifier d'éventuelles anomalies génétiques en lien avec le centre de référence des déficits immunitaires (Ceredih).

AHAI secondaire à une leucémie lymphoïde chronique (LLC)

La prise en charge initiale repose sur la corticothérapie (prednisone 1mg/kg/j pendant 3 à 4 semaines puis décroissance progressive) 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'AHA survient dans le contexte d'une **LLC de faible masse tumorale (ou stade A** de la classification de Binet si l'on fait abstraction de l'anémie), l'utilisation d'emblée de **rituximab** (selon le schéma classique 375 mg/m²/semaine x 4) en association à la corticothérapie en première ligne semble associée à un meilleur taux de réponse et peut permettre une décroissance plus rapide de la corticothérapie chez des patients généralement âgés présentant des comorbidités (grade C).

En cas d'AHA associée à une **LLC évolutive** justifiant un traitement, situation la plus fréquente, un avis spécialisé auprès d'un hématologue référent se justifie. Une immunochimiothérapie par R-CDex (rituximab + cyclophosphamide + dexaméthasone) est à privilégier en 2^{ème} ligne (grade C). La fludarabine ne doit pas être utilisée en monothérapie en cas d'AHA. En cas d'inefficacité d'un schéma de type RCDex et/ou de rechute, d'autres stratégies relevant d'une décision de RCP d'hémo-oncologie telles que l'association rituximab + bendamustine (R-Benda) ou encore le recours à un traitement ciblé par ibrutinib / acalabrutinib (inhibiteur de *bruton tyrosine kinase*), venetoclax (anti-BCL2) seul ou en combinaison au rituximab, peut être envisagé sur la base de données récentes et prometteuses rapportées dans la littérature (grade C). Le choix de ces thérapeutiques ciblées peut être orienté par les caractéristiques de la LLC (anomalie cytogénétique, biologie moléculaire). La splénectomie reste une option possible pour certains patients sélectionnés, pour des AHA graves et après échec ou intolérance à plusieurs lignes thérapeutiques même si il a été rapporté une majoration des risques infectieux dans ce contexte.

AHA induites par les immunothérapies inhibitrices des points de contrôle immunitaire en oncologie.

Les immunothérapies anticancéreuses inhibitrices des points de contrôle immunitaire ou inhibiteurs des « *checkpoints* » immunitaires (ICI) sont largement utilisées depuis les années 2010 en oncologie. Les ICI peuvent être utilisées en monothérapie ou combinaison avec d'autres traitements anticancéreux. Les principales classes thérapeutiques d'ICI sont les anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CTLA4 et anti-LAG3. Les principaux effets secondaires des ICI sont des réactions auto-immunes ou inflammatoires. Les cytopénies auto-immunes font partie de ces manifestations auto-immunes et peuvent être soit déclenchées, soit aggravées et/ou révélées par un ICI. **L'AHA induite par les ICI peut engager le pronostic vital avec une mortalité globale chez l'adulte d'environ 25%** (Placais M. *et al.*, soumis). Les AHA induites par ICI sont le **plus souvent liées aux anti-PD1** (nivolumab) **et anti-PD-L1**, qui sont aussi les immunothérapies les plus utilisées,

mais elles ont été décrites avec tous les ICI. La **fréquence des AHAI induites par les ICI est estimée à 0.07%** (donnée du registre prospectif Reisamic) des patients traités par ICI et les autres causes plus fréquentes d'anémie en oncologie doivent bien sûr être envisagées en priorité. Par ailleurs, certains traitements concomitants (sels de platine, certains antibiotiques) sont également susceptibles d'induire une AHAI, et certaines tumeurs (lymphomes, thymome ; kyste dermoïde de l'ovaire, maladie de Castleman, certains carcinomes..) sont également associées à une fréquence accrue de cytopénies auto-immunes indépendamment de leur traitement.

D'après l'étude rétrospective française des AHAI induites par les ICI (Delannoy *et al.* 2019) le **TDA peut s'avérer négatif dans 10% des cas**. Dans ce contexte, il peut être utile de répéter le TDA si celui-ci est négatif et qu'il y a une forte présomption d'AHAI. Des AHAI à auto-anticorps chauds (52% des cas) ou froids (24% des cas) sont rapportées.

Les patients traités par ICI peuvent développer plusieurs maladies auto-immunes, simultanément, ou successivement. Dans le cadre d'une AHAI induite par ICI il est recommandé de doser la TSH et les anti-TPO afin de ne pas méconnaître une thyroïdite auto-immune sous-jacente.

Outre un éventuel support transfusionnel pour passer le cap, les patients avec AHAI à Ac. chauds relèvent d'une **corticothérapie systémique**, selon le même schéma que pour une AHAI primaire. Chez les patients ayant une réponse insuffisante à la corticothérapie, un traitement par rituximab doit être envisagé en fonction de la balance bénéfices/risques à discuter avec l'oncologue référent. Dans ce contexte tout particulièrement, la prophylaxie anti-thrombotique doit être optimale. Chez les patients avec AHAI à Ac. froids, là encore par analogie avec la MAF, la corticothérapie peut s'avérer peu ou pas efficace, et le recours au rituximab doit être discuté au cas par cas si l'AHAI perdure.

Si le bénéfice attendu de la reprise d'un traitement par ICI est jugé important, que l'effet secondaire est complètement résolu, en l'absence d'alternative thérapeutique, **la reprise de l'ICI peut être envisagée après une évaluation stricte du rapport bénéfice/risque** dans le cadre d'une RCP sachant que la rechute est inconstante en cas de reprise de l'ICI. Dans tous les cas, il faudra attendre une résolution complète de l'AHAI avec une corticothérapie arrêtée ou à faible dose (avec un seuil de 10 mg par jour) avant toute reprise de l'ICI.

Points clés à retenir sur les AHAI induites par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
<ul style="list-style-type: none">• Les AHAI sont le plus fréquemment rapportées avec les immunothérapies de la classe des anti-PD1 et anti-PD-L1.• Les AHAI peuvent survenir à n'importe quel moment après le début de l'immunothérapie et peuvent parfois survenir de manière retardée plusieurs mois après l'arrêt de l'immunothérapie.• Un TDA négatif n'élimine pas formellement le diagnostic.

- **La recherche d'un syndrome lymphoprolifératif sous-jacent est utile car présent dans 43% des cas.**
- L'AHAI peut être associée à d'autres cytopénies auto-immunes et/ou d'autres manifestations auto-immunes/inflammatoires qu'il faut savoir dépister (thyroïdite, colite, rash cutanés, myosite...).
- Si l'épisode d'AHAI est résolutif, le rapport bénéfices/risques de reprise d'un ICI devra être discuté au cas par cas sachant qu'une récurrence d'AHAI peut survenir dans 1 cas sur 2.

AHAI et grossesse

Pour les femmes en âge de procréer, **en cas de désir de grossesse, l'avis du médecin spécialiste référent 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 ($> 10 \text{ mg/j}$). Certains traitements tels que **le MMF sont formellement 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.

Par ailleurs, compte tenu du risque thrombotique accru en cas d'AHAI active, en dépit de l'absence de données dans la littérature dans ce contexte précis, une prophylaxie de la thrombose veineuse est recommandée en fin de grossesse (et ou avant en cas d'alitement $> 72\text{H}$) en cas de rechute ou de survenue d'une AHAI en cours de grossesse.

Sur la base d'une étude rétrospective multicentrique récente ayant porté sur l'analyse de 45 grossesses survenues chez 33 femmes porteuses d'une AHAI (Fattizzo B *et al.* Blood 2023), **le risque de rechute/poussée (parfois sévère) de l'AHAI en cours de grossesse est de l'ordre de 50%.** En cas de rechute, une réponse complète au traitement s'observe dans 2/3 des cas.

Une AHAI peut par ailleurs se déclarer au cours d'une grossesse et dans ce cas elle justifie quasiment constamment un traitement (incluant un support transfusionnel dans au moins la moitié des cas initialement) du fait de sa sévérité.

La survenue de **complications materno-fœtales a été observée dans 25% des cas** avec un taux de complications fœtales plus élevé qu'attendu dans la population générale ; en revanche, le risque de survenue d'une AHAI chez le nouveau-né semble faible puisqu'observé chez 1 seul nouveau-né (sur 45 grossesses au total).

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

- **Anémies hémolytiques à agglutinines froides post infectieuses**

Bien que transitoire, l'hémolyse peut être sévère et l'anémie profonde et d'installation brutale dans ce contexte et ce indépendamment de la sévérité de l'infection sous-jacente. Un traitement symptomatique (protection du froid, transfusion de CGR réchauffés, prophylaxie antithrombotique +/- EPO) est par conséquent souvent justifié sachant que le traitement de l'infection causale (macrolide dans le cas d'une infection à *Mycoplasma Pneumoniae* par exemple) n'a pas d'impact évident sur l'hémolyse. Sur des données purement empiriques et sur la base de cas cliniques isolés, le recours transitoire à une corticothérapie (1 mg/kg/j sur 2 à 3 semaines avant décroissance rapide puis arrêt) peut toutefois s'avérer nécessaire pour « passer le cap » aigu en cas de forme sévère d'AHAI. Les données de la littérature sont encore plus parcellaires en ce qui concerne l'intérêt potentiel de recourir aux échanges plasmatiques dans ce contexte (Khan *et al.* 2009).

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

Pour environ 30 à 50% des patients (selon les séries et le type de recrutement : hématologie ou médecine interne) chez lesquels l'anémie hémolytique est modérée ($Hb \geq 10g/dl$) et au moins partiellement voire totalement compensée, aucun traitement n'est nécessaire en dehors des mesures de protection vis-à-vis du froid et d'une substitution en folates. L'évolution peut être émaillée d'épisodes hémolytiques aigus sévères souvent déclenchés par une exposition au froid, un épisode infectieux ou un acte chirurgical. C'est parfois le mode de révélation de la maladie. A distance de l'épisode aigu, l'hémolyse peut être modérée voire absente. Il convient donc de prendre du recul avant de discuter un traitement de fond.

L'indication d'un traitement « de fond » doit donc être réservée :

- Aux patients ayant une **hémolyse chronique dépendante des transfusions**.
- Aux patients ayant une **hémolyse chronique symptomatique avec $Hb < 10 g/dL$** , peu ou pas améliorée par les mesures simples (éviction du froid, supplémentation en folates et EPO).
- Aux patients présentant des **épisodes hémolytiques aigus rapprochés**, justifiant un recours périodique à des transfusions, malgré les mesures simples.
- Plus rarement aux patients présentant des **troubles microcirculatoires sévères et invalidants** malgré les mesures d'éviction du froid et ce même en l'absence d'hémolyse très active.

Ce traitement a pour **objectif principal de cibler le clone B** (IgM monoclonale à activité auto-anticorps) **authentifié chez 90% des patients**, soit, de façon plus récente, d'inhiber la cascade d'activation de la voie classique du complément, mécanisme effecteur de l'hémolyse dans ce contexte. A noter que, contrairement à certains des traitements ciblant l'IgM monoclonale, les inhibiteurs du complément n'ont pas vocation à améliorer les troubles micro-circulatoires en lien avec l'IgM à activité agglutinine froide mais uniquement à enrayer le processus d'hémolyse dépendant de l'activation du complément.

A l'inverse, les inhibiteurs du complément sont les seules thérapeutiques potentiellement efficaces pour les rares patients atteints de MAF sans clone B détectable ($\leq 10\%$ des cas).

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 notoirement inefficace**, l'hémolyse intra-tissulaire étant de siège hépatique.

. Traitements ciblant le clone B

Le **rituximab** en monothérapie (hors AMM) entraîne une réponse significative chez environ 50% des patients (grade C) mais celle-ci n'est que transitoire puisqu'une rechute est observée au-delà de 12 à 18 mois chez la majorité des patients initialement répondeurs. A noter par ailleurs que ce traitement est réputé assez peu efficace sur les manifestations à type d'acrocyanose au froid (Berentsen *et al.* 2004).

Sur la base d'une étude prospective non contrôlée, il a été montré qu'un traitement combiné associant le **rituximab** à dose classique à la **bendamustine (grade B)** permet d'augmenter significativement le taux de réponse (75% à 1 an dont 40% de RC avec disparition du pic IgM) au prix d'une toxicité acceptable (Berentsen *et al.* 2017). Ce type de schéma s'adresse donc en priorité à des patients « pas trop âgés » et dénués de comorbidités ayant une forme active de MAF justifiant le recours périodique à des transfusions.

Dans les formes réfractaires au rituximab seul ou à l'association rituximab + bendamustine, **l'ibrutinib** (hors AMM, grade C) peut être une alternative intéressante et au-delà de l'anémie hémolytique, il peut par ailleurs avoir une réelle efficacité sur les troubles microcirculatoires sous la dépendance de l'IgM monoclonale à activité d'agglutinine froide (Jennick *et al.* 2021).

Enfin, quelques rares cas de rémissions ont été rapportées dans des formes sévères et réfractaires de MAF après un traitement par le bortezomib (grade C) (Rossi *et al.* 2018).

Les stratégies ciblant le clone B ont l'avantage d'être limitées dans le temps, d'un coût acceptable pour la plupart et d'offrir de bon taux de rémission, y compris très prolongée après l'arrêt du traitement. Elles sont aussi potentiellement actives sur les manifestations circulatoires. Elles ont en revanche l'inconvénient (hormis le rituximab en monothérapie) d'avoir pour certaines (notamment la bendamustine) une toxicité hématologique notable à court terme, d'accroître le risque infectieux et d'avoir un délai de réponse assez lent avec même parfois une aggravation de l'anémie initialement du fait de la toxicité sur l'érythropoïèse.

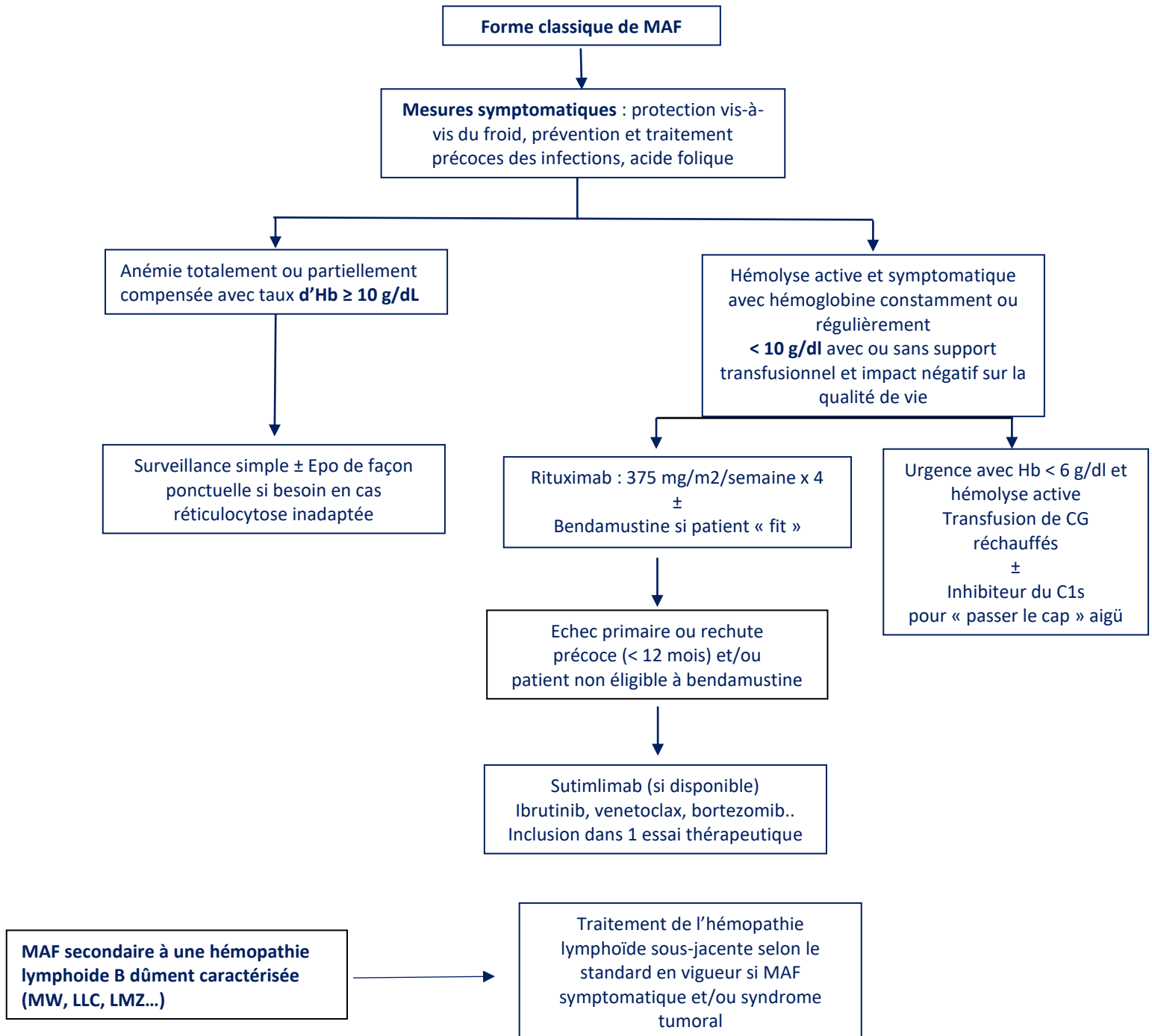
- **Inhibiteurs du complément :**

Des cas anecdotiques de réponse à un traitement par l'eculizumab (inhibiteur anti-C5) (hors AMM) ont été rapportés mais sur la base d'une étude pilote ayant porté sur 10 patients, les taux de réponse étaient faibles (de l'ordre de 15-20%). Ceci s'explique par le fait que l'hémolyse intratissulaire Complément(Ct)-dépendante de siège intrahépatique a lieu en amont de la voie terminale et est dépendante du C3b, l'hémolyse intravasculaire impliquant l'activation de la voie terminale du Ct ne jouant qu'un rôle relativement faible dans la MAF. 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.

Le **sutimlimab** est un Ac monoclonal inhibant sélectivement la sous-unité s de la fraction C1 du complément (C1s). Ce médicament administré par voie I.V. toutes les 2 semaines, a montré au cours de 2 essais prospectifs, dont l'un de phase 3 randomisé et en double aveugle, une efficacité importante sur le contrôle de l'hémolyse et en terme de gain du taux d'hémoglobine (Röth A et al. NEJM 2021 et Blood 2022). Le sutimlimab offre (comme les autres inhibiteurs en développement) l'avantage de pouvoir être rapidement efficace avec un bon profil de tolérance. Il a en revanche l'inconvénient d'être un traitement supposé purement suspensif, impliquant une durée de traitement non définie (sauf si utilisé en traitement d'urgence pour « passer un cap ») et coûteux. Il s'agit du seul traitement à avoir démontré son efficacité contre placebo mais dans une étude qui n'incluait que des malades assez peu sévères et non dépendant des transfusions. Ce traitement a obtenu une AMM en Europe puis en France en 2023 mais les conditions de remboursement en France (ASMR V) limitent de facto son accès en France (prescription imputable au budget du service / hôpital) et devra relever d'un avis en RCP en lien avec un centre rattaché au CeReCAI.

D'autres inhibiteurs de la voie classique du complément sont en développement dans la MAF (SAR445088, iptacopan, Apl2...).

Figure 3 : Principes du traitement de la MAF



5. Mesures associées en lien avec le traitement de l'AHAI

Vaccinations :

L'utilisation de **vaccins vivants atténués (BCG, fièvre jaune, ROR, varicelle-zona...)** est **contre-indiquée** chez les patients atteints d'AHAI traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou ayant un déficit immunitaire associé.

Avant une splénectomie ou un traitement par le **rituximab**, une vaccination anti-pneumococcique selon le schéma actualisé chez l'adulte est fortement recommandée : à terme le schéma par **1 injection vaccin VPC20 (Apexxnar®)** **seul** sans nécessité de recourir ensuite au vaccin polysidique non conjuguée Pneumovax comme cela est jusqu'à présent recommandé après le vaccin Prevenar13®. Le vaccin VPC 20 est un **vaccin pneumococcique conjugué dirigé contre 20 sérotypes pneumococciques**. Il a reçu une AMM européenne le 14 février 2022 dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

La HAS **ne recommande désormais plus de campagne de rattrapage (rappel) de vaccination**. Les adultes éligibles à la vaccination anti-pneumococcique ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place de ce schéma vaccinal poursuivront leur schéma de vaccination selon les schémas recommandés ci-dessous :

- Les personnes ayant reçu une seule dose de Prevenar 13® ou une seule dose de Pneumovax® (antérieurement Pneumo23) reçoivent **une dose de VPC 20 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ;**
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence Prevenar 13® - Pneumovax® pourront recevoir **une injection de VPC 20** en respectant un délai **de cinq ans après la précédente injection**.

Avant splénectomie, il est également recommandé de réaliser une vaccination contre l'**Haemophilus** (ActHib®) et ce surtout chez les patients de moins de 25 ans, et le **méningocoque** 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 antibioprophylaxie, 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 **débuter 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 3^{ème} 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®):

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.

Le patient devra en outre en être averti du risque accru de thrombose à court, moyen et long terme et une anticoagulation à dose prophylactique devra être systématiquement proposée dans toutes les situations à risque (alitement, période post-opératoire, etc...).

Annexes

. Annexe 1

Tableau 8 : Caractérisation, avantages et inconvénients des immunosuppresseurs utilisables dans l’AHAJ de l’adulte.

Médicament	Dose moyenne usuelle (délai d'action max)	Taux de réponse globale	Avantages	Inconvénients
Azathioprine	2 mg/kg/j : 150 mg/j (3 mois)	~ 60%	AMM Coût faible Intérêt si MICI associée Autorisée en cas de grossesse	Délai d'action lent Risque de neutropénie
Mycophénolate mofetil	2000 mg/j (2-3 mois)	25% à 50% selon les séries	Intérêt si lupus systémique associé	Pas d'AMM Effets secondaires gastro-intestinaux Tératogène Contraception obligatoire chez la femme en âge de procréer
Ciclosporine	Dose initiale = 3 mg/kg/j jusqu'à 5 mg/kg/j au maximum (6 – 8 semaines)	50%	Délai d'action plus court Intérêt dans les formes sévères, Syndrome d'Evans Dosage de taux résiduel Utilisation possible en cas de grossesse	Pas d'AMM Toxicité rénale HTA Hirsutisme Tremblement Hypertrophie gingivale Interactions médicamenteuses
Sirolimus Everolimus	2 à 3 mg	40% (?)	Intérêt si DIP associé et/ou si Syndrome d'Evans Néphrotoxicité faible Dosage de taux résiduel (cible : 4-12 ng/ml)	Pas d'AMM Ulcérations buccales

Annexe 2 : Les AHAI médicamenteuses

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.

Une origine médicamenteuse doit systématiquement être envisagée en présence d'une anémie hémolytique d'allure « immunologique » d'installation récente et brutale. Ces formes représentent moins de 2 % des AHAI. Le TDA est classiquement positif en IgG \pm C3, mais **la négativité du test du TDA n'exclut pas le diagnostic**. La preuve formelle, apportée par la réalisation d'un TDA en présence et en absence du médicament, n'est pas réalisable en pratique courante.

Le mécanisme est classiquement « immuno-allergique » à savoir la synthèse d'un auto-anticorps dirigé contre les hématies uniquement en présence du médicament, (exemple des bêta-lactamines typiquement) : a) 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). B) de type immun-complexe : les Ac. se fixent, en partie, sur le médicament, et en partie, sur la membrane des GR ou encore c) l'hémolyse survenant après traitement par immunoglobulines intra-veineuses (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).

Plus rarement il s'agit d'un mécanisme purement « auto-immun » avec le déclenchement d'une AHAI classique avec induction d'anticorps dirigés contre les hématies qui peuvent persister à distance de l'arrêt du médicament (exceptionnels cas post-vaccinaux notamment, fludarabine, interféron alpha...). Dans le premier cas, l'évolution est spontanément favorable après l'arrêt du médicament en cause, d'où l'importance de rechercher systématiquement une anémie hémolytique induite par un médicament.

Plus de 130 médicaments ont été suspectés ou prouvés comme déclencheurs d'anémie hémolytique immunologique. A l'échelon populationnel, certains médicaments sont plus fréquemment associés à la survenue d'anémie hémolytique immunologique et doivent être recherchés prioritairement (Tableau 9). Cependant, tout médicament récemment introduit doit par conséquent être considéré comme potentiellement en cause, son arrêt doit être immédiatement envisagé et faire l'objet d'une notification au réseau des centres de pharmacovigilance.

Le principal diagnostic différentiel sont les poussées d'anémie hémolytique par déficit en G6PD, qui peuvent être déclenchées par de nombreux médicaments oxydants (TDA négatif).

Tableau 9. Classes de médicaments les plus fréquemment associés à la survenue d'anémie hémolytique immunologique par plusieurs méthodes pharmaco-épidémiologiques en France, années 2012-2018 (Maquet J *et al.* 2023).

Classes	Médicaments
Antibiotiques	Amoxicilline ± acide clavulanique Ceftriaxone Céfixime Cefpodoxime Sulfamethoxazole + triméthoprine Ciprofloxacine Norfloxacine
Antifongiques	Amphotéricine B
Anti-inflammatoires	Ibuprofène
Antalgiques	Paracétamol
Médicaments cardiovasculaires	Furosémide
Immunosuppresseurs	Azathioprine
Produits de contraste iodés	Ioméprol

Le cas des AHAI induites par les inhibiteurs de *check-points* immunologiques largement utilisés en oncologie fait l'objet d'un paragraphe dédié.

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

- Pr B Godeau : expert consultant pour les laboratoires Novartis, Amgen et Grifols
- Pr M. Michel : expert consultant pour les laboratoires Alexion, Novartis, Sanofi et Sobi.
- Dr G Moulis a obtenu des soutiens financiers pour la mise en place et le suivi du registre épidémiologique CARMEN (PTI et AHA1) 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.
- Pr JF Viallard : expert consultant pour les laboratoires LFB, Novartis, Amgen et Alexion.
- Dr S Chèze : expert consultant pour les laboratoires Novartis, Amgen et Grifols.