

Hématologie

[ACCUEIL](#)[NUMÉRO EN COURS](#)[ARCHIVES](#)[ESPACE AUTEURS](#)[COMITÉ DE RÉDACTION](#)[EN SAVOIR PLUS](#)[ACHETER UN NUMÉRO](#)[S'ABONNER](#)

Faut-il traiter les anémies hémolytiques auto-immunes comme il y a 30 ans ?

Volume 4, numéro 4, Juillet-Août 1998

[Imprimer](#)[Ajouter à mes favoris](#)[Citer cet article](#)[Envoyer un lien vers article](#)[Résumé](#)**[Texte intégral](#)**[Références](#)

L'anémie hémolytique auto-immune (AHA) n'est pas une maladie mais un syndrome, dont les causes et l'évolution sont d'une grande variabilité. Certains patients guérissent spontanément après une poussée d'hémolyse aiguë, d'autres répondent au traitement et ne rechutent plus, mais la majorité rechutent et leur hémolyse nécessite d'être contrôlée pendant des années. Quelques patients ont même une hémolyse sévère qui résiste à tout traitement.

La corticothérapie date des années 50 [1], la splénectomie d'avant la Première Guerre mondiale [2], les immunosuppresseurs des années 60 [3]. Ces trois types de traitements ont été polis par des années d'expérience et codifiés en des schémas de prescription devenus de véritables canons thérapeutiques. Mais aucun n'est constamment efficace et surtout ces traitements ne sont pas dénués d'inconvénients, voire de risque grave.

D'autres traitements ont été proposés dans les dernières années, reposant sur une manipulation censée être moins dangereuse du système immunitaire : échanges plasmatiques, IgIV, cyclosporine, danazol, absorption sur colonnes d'immuno-absorption. Dans les formes graves ou résistantes, les traitements agressifs utilisés dans d'autres maladies auto-immunes ont même été préconisés allant jusqu'à la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Du point de vue purement symptomatique, la transfusion de sang peut être indiquée quand l'anémie est mal tolérée. Elle se heurte à l'incompatibilité entre les auto-anticorps et la quasi-totalité des produits sanguins disponibles dans les centres de transfusion.

Savoir si on traite les AHA comme il y a 30 ans ou si l'on fait mieux aujourd'hui, c'est ce que nous avons demandé à des spécialistes de terrain.

QUESTION 1 :

AHA à auto-anticorps "chauds" de nature IgG

Question n° 1-1 : **La corticothérapie demeure encore la base du traitement de cette forme d'AHA.** Peut-on mieux préciser aujourd'hui le mécanisme d'action de la Prednisone ?

• J.-Y. Muller

Les mécanismes d'action des corticoïdes sont, malgré de nombreuses années d'utilisation, encore imparfaitement connus [4]. La corticothérapie constitue néanmoins le traitement initial de toute AHA à anticorps chauds incomplets [5].

La rapidité avec laquelle cette thérapeutique peut réduire l'hémolyse démontre à l'évidence que ce n'est pas l'effet connu des corticostéroïdes sur la sécrétion des anticorps qui peut, dans un délai aussi bref, être en cause, même si ce mécanisme peut être invoqué pour l'action à long terme de ce traitement.

L'effet à très court terme parfois spectaculaire des corticostéroïdes est mal compris. On invoque soit une altération du relargage du contenu enzymatique des vésicules lysosomiales des macrophages qui joue un rôle dans la destruction de contact des cellules opsonisées par des anticorps, soit une altération de la liaison des cellules sensibilisées par des anticorps ou du C3b aux récepteurs correspondants [6]. Il a surtout été montré que la clairance des hématies sensibilisées par un auto-anticorps était diminuée et ceci de façon beaucoup plus nette pour les IgG que pour les IgM [7]. Le rôle à moyen terme du blocage au niveau génique de la synthèse de plusieurs cytokines pourrait également être un facteur impliqué dans ces AHAI à anticorps chauds [8].

• A. Von Den Borne

Effectivement le mécanisme d'action des corticostéroïdes n'est pas encore très clair et ils ont sans doute de multiples effets parmi lesquels je citerais :

- l'inhibition de l'ADCC (cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant) par les macrophages comme nous l'avons montré il y a quelques années ;
- la régulation négative des récepteurs F_c gamma et des récepteurs de cytokines ;
- l'inhibition de la synthèse de cytokines ;
- l'inhibition des lymphocytes T et de la synthèse d'anticorps (mais ceci à long terme) ;
- l'inhibition de la monocytopenèse.

En début du traitement c'est l'inhibition de l'ADCC qui semble être l'action prédominante des corticoïdes, expliquant l'effet bénéfique des fortes doses intraveineuses initiales. L'action immunosuppressive prend plus de temps pour se développer généralement sur plusieurs semaines. Les corticoïdes peuvent également réguler négativement l'adhérence médiée par le complément, mais ils ne suppriment pas l'action du complément en tant que tel, malgré leur action inhibitrice sur la réponse inflammatoire, responsable de la synthèse accrue du complément par le foie.

Question n° 1-2 : Quelles sont les indications du traitement par la corticothérapie ? À quelle dose doit-on l'utiliser ? Quel est son délai d'action ? Sur quels critères doit-on juger de son efficacité ? Si le traitement par la corticothérapie doit être prolongé, quelles complications peut-on redouter ? Comment les prévenir ? Faut-il réduire ou interrompre le traitement ? Quelle alternative existe-t-il ?

• J.-P. Clauvel

La corticothérapie est la base du traitement des anémies hémolytiques en dehors de la maladie des agglutinines froides. Elle doit être initiée dès que l'hémolyse est symptomatique. La dose initiale est le plus souvent de 1 à 2 mg/kg de prednisone *per os*. Des doses plus élevées 100 à 200 mg de méthylprednisolone I.V. 3 à 5 jours de suite sont très rarement nécessaires. L'efficacité de la corticothérapie débute vers le 3^e-4^e jour, marquée par une diminution du besoin transfusionnel et une stabilité du taux d'hémoglobine. Cette corticothérapie est poursuivie à la dose initiale durant 2 à 3 semaines. Une réponse satisfaisante est obtenue en 3 semaines. La diminution des doses doit être progressive, de l'ordre de 10 mg tous les 5 à 7 jours jusqu'à une dose d'environ 20 mg/j (moins de 1/4 mg/kg). La nécessité d'une dose élevée de corticoïdes (plus de 20 mg) après le 3^e mois justifie d'autres mesures thérapeutiques.

La résistance totale aux corticoïdes à fortes doses après 3 semaines de traitement est parfois observée, posant un problème thérapeutique difficile. L'administration de très fortes doses de corticoïdes est rarement efficace. C'est dans ces cas que l'adjonction d'immuno-suppresseurs ou une splénectomie précoce sont utiles.

• A. Von Den Borne

La corticothérapie constitue la première ligne du traitement des AHAI, dans la mesure où il n'existe pas de contre-indication absolue à son utilisation. Elle est indiquée dès qu'il existe une morbidité significative de l'AHAI. La dose initiale standard est de 60 mg de prednisone (prednisolone) (ou 1 mg/kg) par jour *per os*, divisée en trois prises (3 x 20 mg/jour). Si au bout de deux semaines de traitement, aucune réponse n'est observée, je préconise de doubler la dose (3 x 40 mg). Dans les cas d'AHAI très sévère, nous commençons d'emblée par des fortes doses par voie intraveineuse en bolus de 500 mg de méthylprednisolone IV (MPIV) trois jours de suite.

La réponse se juge sur l'augmentation du taux d'hémoglobine et la diminution des signes d'hémolyse (LDH, haptoglobine). Une réponse appréciable devrait être obtenue en quelques jours avec la corticothérapie IV en bolus (MPIV), en une semaine avec la prednisone standard.

On devrait éviter de prolonger le traitement à fortes doses plus de six semaines. La complication principale du traitement au long cours est le syndrome cushingoïde. On peut l'éviter en diminuant la dose de corticoïdes après quelques semaines de traitement et en passant au traitement alterné un jour sur deux. La raison essentielle de la nécessité de diminuer les doses et de passer au traitement alterné est précisément l'effet iatrogène de la corticothérapie à fortes doses.

• J.-Y. Muller et M. Hamidou

Il n'y a aucun doute que les corticoïdes sont toujours indiqués dans les AHAI à auto-anticorps chauds chroniques ou aiguës sévères quand ces dernières sont mal tolérées. La posologie généralement utilisée en première intention est de 1 à 1,5 mg/kg/jour d'équivalent-prednisone. Elle est probablement moins efficace que 2 mg/kg/j mais mieux tolérée. Elle doit être idéalement poursuivie à la même posologie jusqu'au contrôle de l'hémolyse marquée par la normalisation de l'haptoglobine. Dans notre pratique, nous utilisons volontiers dans les formes sévères, en l'absence de contre-indication (hypokaliémie, état cardiaque précaire, âge avancé) des bolus IV de méthylprednisolone de 1 gramme/j pendant 3 jours avec relais par la voie orale à 1 mg/kg/j. Cette attitude empirique n'est certes pas évaluée mais elle semble améliorer le délai de réponse et la durée d'hospitalisation.

Le premier critère de réponse au traitement est le taux d'hémoglobine et sa normalisation se fait généralement en 3 à 4 semaines avec la corticothérapie orale et de 10 à 15 jours avec les bolus IV. La durée de la corticothérapie dans les formes chroniques est d'au moins 6 mois avec souvent une cortico dépendance, amenant à prolonger le traitement au-delà de 12 mois.

Les complications de ce traitement sont celles de la corticothérapie au long cours et dépendent du terrain (âge, antécédents cardiovasculaires, diabète...). Le régime désodé, hyperprotidique et pauvre en sucres rapides reste de rigueur. Nous ne rajoutons pas systématiquement du potassium et nous n'associons pas de protecteur gastrique. Les complications métaboliques sont généralement bien contrôlées (insulinothérapie, antihypertenseurs) mais la tolérance psychique

de la corticothérapie est variable chez les personnes âgées et doit être régulièrement évaluée. Alors que les ostéonécroses épiphysaires sont exceptionnelles dans notre expérience, l'ostéoporose fracturaire pose parfois de réels problèmes et est prévenue par calcium et vitamine D, voire par traitement séquentiel biphosphonates - calcium qui a récemment obtenu l'AMM dans cette indication.

Les infections de tout type peuvent se voir et ne sont pas à négliger. Nous avons observé des infections à germes opportunistes (pneumocystose, nocardiose) ce qui pose le problème de la prophylaxie contre la pneumocystose notamment.

Les perforations digestives basses sont redoutables sous corticothérapie et doivent toujours être présentes à l'esprit. Quel que soit le type de complication, nous n'interrompons pas brutalement les corticoïdes, mais nous essayons de les diminuer rapidement au-dessous de 10 mg/j et idéalement autour d'une posologie de 1 mg/10 kg de poids/j. Cette décroissance "accélérée" de la corticothérapie entraîne souvent la reprise de l'hémolyse. Une procédure alternative est alors nécessaire dont les modalités ne sont pas codifiées et dépendent du type de complications et du contexte : splénectomie chez l'adulte jeune ou immunosuppresseurs, danazol, bolus IV de méthylprednisolone, dexaméthasone à hautes doses...

• L.D. Petz

Les corticoïdes constituent encore sans conteste la première arme thérapeutique des AHAI à auto-anticorps chauds. La dose appropriée est de 1 à 2 mg/kg. Je pense qu'il n'existe pas de données convaincantes de l'efficacité plus grande de doses supérieures, même si quelques publications anecdotiques font état du bénéfice obtenu avec des bolus de dexaméthasone [9]. Les critères de réponse sont la stabilisation ou l'amélioration du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Une élévation de nombre de réticulocytes peut également constituer l'indication d'une réponse thérapeutique objective. On peut observer une amélioration de la symptomatologie clinique sans qu'elle soit obligatoirement associée à une amélioration biologique. Les variations du taux de bilirubine sont moins significatifs et, de manière surprenante, il n'existe guère d'informations sur les LDH et l'haptoglobine comme critères de contrôle de la réponse thérapeutique.

La réponse est habituellement rapide souvent en quelques jours. Le délai médian de réponse hématologique objective après le début du traitement est d'environ 7 jours, mais il faut parfois attendre jusqu'à 2 à 3 semaines de traitement chez environ 10 % des patients. Après ce délai, si aucun résultat n'est visible, il faut passer à un autre type de traitement.

L'une des erreurs les plus communes commises dans le traitement des AHAI est d'arrêter trop rapidement la corticothérapie une fois obtenue une amélioration des paramètres hématologiques. En cas de réponse il faut poursuivre la corticothérapie, à la dose initiale pendant une à deux semaines et la réduire ensuite progressivement sur une période s'étalant au moins sur un mois. L'objectif attendu est que la réponse pourra être maintenue avec l'arrêt du traitement et plus probablement avec une faible dose encore acceptable, de l'ordre de moins 10-15 mg/jour ou encore 20-30 mg tous les 2 jours de manière alternée, dose qui sera utilisée alors comme traitement d'entretien. Si des doses supérieures sont nécessaires, je suis d'accord qu'il faut passer à un autre type de traitement. Une autre erreur communément faite est de poursuivre longtemps la corticothérapie à forte dose, une fois la rémission obtenue ou à l'inverse quand aucune réponse n'est visible.

Les complications de la corticothérapie sont théoriquement dépendantes de la dose et du temps de traitement [4]. L'ostéoporose est une complication bien décrite ; elle apparaît de manière insidieuse et entraîne une morbidité importante. D'autres complications sont attribuées à la corticothérapie comme les infections, l'ulcère peptique et même l'athérosclérose, mais certains auteurs pensent que les données prouvant la responsabilité des corticoïdes dans la genèse de ces complications ne sont pas définitivement établies [4]. Les autres complications sont encore la cataracte, la myopathie cortisonique, l'atrophie cutanée et le diabète sucré. On peut peut-être minimiser ces complications par la méthode du traitement alterné en cas de nécessité de traitement au long cours.

Question n° 1-3 : La rate est le lieu de destruction électif mais non exclusif des globules rouges dans les AHAI à IgG. Quelle est encore la place de la splénectomie dans le traitement de l'AHAI ? Quel est le mécanisme d'action de la splénectomie ? Les dangers de la splénectomie sont-ils les mêmes à tout âge ? Quelles précautions faut-il prendre avant et après l'intervention ?

• A. Von Den Borne

La splénectomie est le traitement de deuxième ligne des AHAI dues à des auto-anticorps "chauds" incomplets IgG ou IgA. Ces deux types d'auto-anticorps entraînent essentiellement une séquestration splénique. Il n'est pas avéré que la splénectomie ait la même efficacité dans les cas d'AHAI dues à des auto-anticorps incomplets chauds de nature IgM. Par le passé, nous avons montré que ces anticorps, lorsqu'ils sont isolés (ce qui est rare), fixent le complément et entraînent surtout une séquestration hépatique.

Du point de vue technique, nous préconisons la splénectomie par laparoscopie, moins traumatisante, laissant une belle petite cicatrice. Nous hésitons à faire la splénectomie chez les enfants en raison du risque de septicémie potentiellement léthale liée aux bactéries encapsulées (méningocoque, pneumocoque, *haemophilus influenzae*). Chez l'adulte, nous vaccinons toujours le patient par le pneumovax au moins une semaine avant la splénectomie et répétons cette vaccination tous les 5 ans. En préopératoire, nous ne prenons pas de précautions particulières différentes de celles qui sont préconisées pour toute chirurgie abdominale avec les mêmes contre-indications.

• J.-P. Clauvel

La place de la splénectomie reste importante dans les anémies hémolytiques auto-immunes IgG. La splénectomie doit être envisagée lorsque l'anémie hémolytique résiste au traitement corticoïde ou nécessite, pour que l'hémolyse soit suffisamment compensée des doses trop importantes de corticoïdes. La splénectomie est ainsi réalisée dans au moins 1/3 des cas d'anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds. Elle doit être réalisée précocement dans certaines formes sévères. Je ne parle pas des enfants mais pour les sujets d'âge mûr, la splénectomie n'est pas une contre-indication, au contraire. Les corticoïdes sont, aux doses utiles dans les anémies hémolytiques, mal supportés chez les sujets âgés chez qui les indications de la splénectomie doivent être larges. Ceci d'autant que la splénectomie peut être maintenant réalisée par voie coelioscopique avec un risque chirurgical faible [10]. Les mesures à prendre pour prévenir et traiter les infections des patients splénectomisés sont largement diffusées [11]. La splénectomie est systématiquement précédée d'une vaccination antipneumococcique mais aussi *antihaemophilus influenzae* type B. Après la splénectomie une prophylaxie antibiotique *per os* doit être prescrite à vie.

• J.-Y. Muller, M. Hamidou

Pour nous, la splénectomie est indiquée en cas d'échec primaire ou d'échappement à la corticothérapie à fortes doses (2 mg/kg/j *per os*, bolus IV), de corticodépendance à haut niveau ou après échec des immunodépresseurs. Nous ne faisons plus d'étude isotopique de la séquestration hépatosplénique des globules rouges pour prévoir la réponse à la splénectomie. Nous n'avons pas l'enthousiasme de nos collègues quant aux résultats de la splénectomie qui sont

moyens, avec des taux de réponse d'environ 50 % dans notre expérience, toutes AHAI confondues (idiopathiques et secondaires). La vaccination antipneumococcique, la prophylaxie antibiotique à vie, une carte de splénectomisé, une information réitérée du médecin et du patient restent indiquées pour limiter le risque infectieux. Nous y associons chez les sujets jeunes, la vaccination *antihemophilus*.

Nous ne souscrivons pas à l'opinion de J.-P. Clauvel chez les sujets d'âge mûr : les risques opératoires sont plus importants et l'efficacité de la splénectomie médiocre, de sorte que pour nous la splénectomie est dans ces cas le 3^e recours après échec des immunosuppresseurs.

• L.D. Petz

La splénectomie est certainement un traitement efficace de l'AHAI, avec un taux de réponses de l'ordre de 50 à 60 %, donnant souvent, mais ceci est loin d'être constant il est vrai, une rémission hématologique complète et durable. Dans les cas résistants à la corticothérapie, je ne suis pas d'accord avec mon prédécesseur, la splénectomie est préférable au traitement cytotoxique immunosuppresseur. Comme Crosby l'a écrit, l'indication de la splénectomie est fluctuante comme la mode [12]. Il cite des exemples où la crainte de l'infection foudroyante post-splénectomie a fait différer de manière tout à fait excessive et injustifiée la splénectomie. Une attitude très fréquemment rencontrée est l'emploi d'une variété de traitements relativement inefficaces ou de traitements plus dangereux par la seule crainte du sepsis post-splénectomie. Il faut évaluer ce risque de manière réaliste. Dans une étude portant sur 1 490 patients splénectomisés et n'ayant reçu aucune prophylaxie après l'intervention, l'incidence et la mortalité de l'infection grave post-opératoire tardive ont été respectivement de 0,42 et 0,08 pour 100 patients/année (autrement dit la chance pour qu'un patient splénectomisé ait une septicémie grave est de 1 pour 200 années) [13, 14]. Une autre étude concernant des adultes n'a recensé que 2 cas de sepsis fulminant sur 1 090 patients/années de suivi (0,18 cas pour 100 patients/années) [15]. Ce sont les jeunes patients qui sont le plus exposés. L'incidence et la mortalité pour septicémie chez les adultes sont respectivement de 0,9 et 0,8 %, tandis que chez les enfants de moins de 16 ans le risque s'élève à 4,2 et 2,2 % respectivement. D'une façon générale, l'incidence et la mortalité de l'infection grave après splénectomie indiquée pour une maladie bénigne sont beaucoup plus élevées chez le nourrisson (incidence : 15,7 %, mortalité : 6,7 %) et chez l'enfant de moins de 5 ans (10,4 et 4,5 % respectivement) [14, 16].

Beaucoup de choses ont été dites sur le traitement des patients splénectomisés [14, 16]. La première règle absolue est de faire une vaccination antipneumococcique, de préférence deux semaines avant l'opération. Chez les patients ayant un taux abaissé d'immunoglobulines, la vaccination devra être répétée tous les 3 à 5 ans.

La deuxième règle absolue est d'éduquer le patient ou de conseiller à la famille de consulter immédiatement et sans attendre un médecin dès le début d'une maladie, ou d'apprendre au patient à prendre lui-même l'initiative de commencer les antibiotiques. Même si les données sont limitées concernant l'efficacité de la vaccination contre *H. influenzae* type b et contre le méningocoque chez les patients splénectomisés, il est recommandé de la faire [17]. L'indication d'une antibiothérapie au long cours est débattue [14]. Certains recommandent chez les enfants de moins de 5 ans ou chez les patients ayant un déficit immunitaire de prescrire de la pénicilline V pendant au moins deux ans ou jusqu'à ce que soit certifiée la séroconversion vaccinale contre le pneumocoque et *l'haemophilus* [14]. D'autres recommandent d'assurer cette prophylaxie par la pénicilline jusqu'à l'âge de 18 ans pour les enfants et au moins pendant 5 ans chez les adultes [17]. De plus, en raison du risque d'évolution fulminante de l'infection qui se produit parfois en quelques heures, le patient doit prendre immédiatement des antibiotiques si l'aide médicale doit tarder à venir. Les patients aspléniques devraient être munis d'une carte indiquant leur problème clinique et les numéros de téléphone à contacter. Malheureusement on ne fournit pas assez souvent au malade le guide d'information nécessaire [18].

Question n° 1-4 : Quelle est la place de la chimiothérapie cytotoxique dans le traitement des AHAI à IgG ? Agit-elle uniquement par la diminution de la production d'auto-anticorps ? Quelle chimiothérapie faut-il utiliser de manière préférentielle ? Quels risques fait-elle courir dans ce contexte ?

• L.D. Petz

On peut utiliser l'azathioprine comme agent immunosuppresseur mais pas en première ligne de traitement. Les agents immunosuppresseurs cytotoxiques peuvent être indiqués en cas d'échec de la corticothérapie et de la splénectomie ou en cas de complications sérieuses liées à la corticothérapie. On utilise moins l'azathioprine aujourd'hui parce qu'il y a maintenant d'autres alternatives thérapeutiques et à cause de la prise de conscience de ses effets secondaires non négligeables notamment cancérogènes [19]. Les autres complications sont l'effet myélosuppresseur et le risque infectieux. Moins couramment l'azathioprine peut entraîner une alopecie, une stomatite, une hépatite, une thrombopénie et une anémie macrocytaire [19].

La dose de 1 à 1,5 mg/kg/j est habituellement préconisée [20], mais certains suggèrent des doses allant jusqu'à 3 mg/kg/j [21]. Le délai de réponse peut aller jusqu'à trois mois. On a suggéré d'utiliser l'azathioprine comme traitement d'épargne de la cortisone quand le contrôle de l'hémolyse nécessite de trop fortes doses de corticoïdes [20].

• A. Von Den Borne

La chimiothérapie cytotoxique n'est indiquée classiquement qu'après échec des corticoïdes et de la splénectomie. Cependant, mais à titre exceptionnel je suis de ceux qui utilisent comme traitement d'épargne cortisonique l'azathioprine avant la splénectomie, en fonction de l'âge et du sexe du patient.

Les agents cytotoxiques ont un effet suppresseur ou cytolytique sur les lymphocytes B et T, de même que sur les cellules du système monocyte/macrophage. Ils font donc plus que supprimer la production d'anticorps. Nous commençons par l'azathioprine (à 1 à 2 mg/kg suivie éventuellement d'une modification de la dose adaptée au chiffre des globules blancs), associée à la corticothérapie. Le cyclophosphamide (1 à 2 mg/kg) est notre traitement de deuxième ligne et en cas d'inefficacité, nous l'associons à la corticothérapie ou aussi à la vincristine (1 mg/m² IV) comme dans les cures de COP. Bien entendu, ces drogues ont des effets secondaires bien connus. Nous hésitons, en particulier, à donner des drogues cytotoxiques à des sujets jeunes en raison du risque sur la fertilité.

• J.-Y. Muller, M. Hamidou

Les médicaments cytotoxiques ne sont évidemment pas utilisés d'emblée mais seulement en cas d'échec primaire de la corticothérapie ou en cas de cortico-dépendance au long cours à haut niveau c'est-à-dire pour des posologies supérieures à 15 à 20 mg/j de prednisone. Mais il faut noter qu'il n'y a aucune étude contrôlée de leur efficacité dans les AHAI. Faut-il les utiliser avant ou après la splénectomie ? Nous pensons que l'indication dépend de l'âge. Chez les sujets jeunes, les immunodépresseurs sont donnés seulement après échec de la splénectomie. Leur utilisation est plus large en deuxième ligne après la corticothérapie, chez les sujets d'âge mûr et nous sommes partisans de cette attitude.

En cas d'hémolyse sévère corticorésistante, nous utilisons préférentiellement du fait de sa rapidité d'action, le cyclophosphamide. Il s'administre par voie IV toutes les 2 à 4 semaines à des doses de 600 à 750 mg/m² pendant 6 à 12 mois, en prévenant sa toxicité vésicale par l'hydratation et le mesna (Uromitexan®). Son mécanisme d'action est mal connu mais il agirait plus sélectivement sur les lymphocytes B, bloquant la production d'anticorps mais ce n'est peut-être pas son seul mécanisme d'action.

Les complications principales du cyclophosphamide sont à court terme les infections et à plus long terme, les risques oncogéniques et la stérilité. Pour nous l'azathioprine par voie orale est indiquée dans les hémolyses modérées, en relais du cyclophosphamide ou chez les sujets jeunes. Mais nous n'en avons que peu d'expérience dans les AHAI.

• J.-P. Clauvel

Je reste très classique en cette matière. La corticothérapie est le premier traitement utilisé dans les anémies hémolytiques à anticorps chauds. Le traitement de 2^e ligne est la splénectomie. Lorsqu'une hyperhémolyse importante persiste après splénectomie ou lorsque les doses de corticoïdes nécessaires à la contrôler sont élevées, en cas d'inefficacité du traitement corticoïde ou de complications de ce traitement, l'adjonction d'une chimiothérapie cytotoxique doit être envisagée. Comme viennent de le dire mes collègues, les deux thérapeutiques les plus utilisées sont l'azathioprine à la dose de 2 à 2,5 mg/kg/jour ou le cyclophosphamide *per os* (60 mg/m²) ou par voie intraveineuse à la dose de 500 mg à 1 g/m² (une injection tous les mois).

Le sens de la question est en fait celui du traitement des formes résistantes des AHAI. Comme au cours d'autres maladies auto-immunes, les anémies hémolytiques réfractaires à tout traitement sont pour certains une des indications des chimiothérapies intensives suivies de reconstitution par les cellules souches périphériques [22]. Mais l'utilité de ces modalités thérapeutiques n'est pas encore démontrée [23].

Question n° 1-5 : Quelle est la place de la cyclosporine A dans le traitement des AHAI ? Quel est son mécanisme d'action ? Comment faut-il l'utiliser ?

• J.-P. Clauvel

C'est encore la même question des formes réfractaires. Chez les patients qui ont une anémie hémolytique persistante malgré corticothérapie, splénectomie et immuno-suppresseurs, la cyclosporine peut être utilisée, habituellement associée à de faibles doses de corticoïdes. La posologie initiale est de 5 mg/kg/jour en deux prises, la posologie est réduite après 6 jours à 3 mg/kg/jour de façon à maintenir un taux sérique entre 200 et 400 ng/ml [24].

• A. Von Den Borne

Nous n'avons recours à la cyclosporine qu'en cas d'échec des traitements plus classiques de l'AHAI, mais il faut dire que c'est heureusement rarement le cas. Comme traitement immunosuppresseur de base des greffes d'organes et de moëlle osseuse, le mécanisme d'action de la cyclosporine est bien connu. Nous utilisons les mêmes modalités thérapeutiques que chez les patients transplantés (en commençant par 2 x 200 mg PO, et en adaptant ensuite la dose en fonction des concentrations plasmatiques).

• J.-Y. Muller, M. Hamidou

La cyclosporine a en réalité une place marginale et comme les autres immunodépresseurs, non scientifiquement évaluée dans les AHAI idiopathiques à auto-anticorps chauds. Elle n'a d'ailleurs pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Elle semble cependant efficace dans les cytopénies auto-immunes associées à la leucémie lymphoïde chronique. Son mécanisme d'action principal est l'inhibition sélective lymphocytaire T. La posologie est celle généralement utilisée dans les autres maladies auto-immunes, soit 3 à 6 mg/kg/j (qui ne nécessite pas en théorie de dosage de la cyclosporinémie). La cyclosporine dans des AHAI réfractaires aux traitements classiques peut donc être utile, mais son effet semble uniquement suspensif.

• L.D. Petz

Il est vrai qu'il n'y a pas beaucoup de données concernant l'utilisation de la cyclosporine A dans le traitement des AHAI, mais elle peut représenter une alternative raisonnable aux drogues cytotoxiques dans les cas résistant aux corticostéroïdes [24-30]. Des résultats intéressants ont été publiés en particulier dans le syndrome d'Evans [24-27] et dans l'AHAI de la leucémie lymphoïde chronique [29, 30]. En général on l'associe à la corticothérapie quand celle-ci ne permet pas d'obtenir une réponse adéquate. On réduit ensuite progressivement la dose de corticoïdes. Il n'existe pas de protocole standard d'utilisation de la cyclosporine dans les AHAI.

Question n° 1-6 : L'interaction IgG-FcR est habituellement considérée de faible avidité et donc en théorie facilement déplaçable. Les IgIV à hautes doses devraient théoriquement être efficaces dans cette optique. Pour quelles raisons les IgIV sont-elles nettement moins efficaces dans les AHAI que dans les PTI ? Y a-t-il cependant une place pour les IgIV dans le traitement des AHAI ?

• A. Von Den Borne

Il est faux de penser que les interactions IgG FcR sont de faible affinité et donc facilement rompues. FcR gamma I est appelé récepteur de haute affinité parce qu'il fixe les IgG solubles en circulation. Ce qui explique que ce récepteur est bloqué en permanence *in vivo* à cause des fortes concentrations dans le plasma et dans les fluides tissulaires d'IgG libres non complexées. Les récepteurs FcR IIa, b et FcR III a, b ont certes une affinité faible pour les IgG libres mais ont une affinité forte et se lient solidement avec les IgG complexées (complexes immuns, agrégats). Ainsi, dire que ces récepteurs ont une faible affinité est une terminologie mal adaptée. En fait, *in vivo*, en présence des fortes concentrations plasmatiques d'IgG libres, ils peuvent fixer des complexes immuns comprenant des cellules sanguines sensibilisées par leur anticorps. Les monocytes circulants n'expriment que le récepteur FcR gamma I et sont de ce fait incapables de détruire ces cellules sensibilisées. Les macrophages, à l'inverse, expriment les récepteurs Fc gamma I, Fc gamma IIa et Fc gamma R IIIa et sont capables de ce fait de détruire les cellules sensibilisées (au même titre que les micro-organismes sensibilisés). Il est probable que les récepteurs Fc gamma R I sont activés après la fixation des cellules recouvertes d'anticorps aux récepteurs Fc gamma R III a et Fc gamma R IIa, une fois que la fixation est devenue solide et que les IgG libres sont expulsés loin de la zone de contact.

La raison pour laquelle les Ig IV à hautes doses sont moins efficaces dans les AHAI que dans les PTI est qu'il y a beaucoup plus d'auto-anticorps fixés par cellule dans le premier cas que dans le second et que par conséquent, l'inhibition des récepteurs macrophagiques Fc gamma R par les IgG libres est beaucoup plus difficile. Il est bien connu que dans les AHAI, on arrive presque toujours à détecter les auto-anticorps fixés sur les globules rouges, alors que dans le PTI on n'arrive à les détecter par immunofluorescence que chez 60 à 70 % des patients et souvent très faiblement (le MAIPA test n'est positif que dans environ 30 % des cas). La raison de cette différence a été élucidée récemment. Dans le PTI, l'hyperthrombopoïèse médullaire est insuffisante pour compenser la destruction plaquettaire. La TPO plasmatique n'est curieusement pas élevée. La raison en est que la TPO qui est synthétisée par le foie se fixe sur les récepteurs Mpl des plaquettes, est internalisée et stockée dans les plaquettes et détruite ensuite en même temps que les plaquettes lorsqu'elles vieillissent et meurent. Seule la TPO plasmatique libre est disponible pour stimuler la production médullaire des mégacaryocytes. En conséquence, dans le PTI, la TPO est détruite en même temps que les plaquettes. Ce qui fait qu'il suffit de peu d'auto-anticorps fixés pour obtenir une thrombopénie marquée. Dans les AHAI, l'hyperhémolyse est compensée par une forte hyperérythropoïèse stimulée par une production d'érythropoïétine accrue. L'AHAI ne devient

manifeste que si le mécanisme de compensation échoue, en cas d'hyperproduction d'auto-anticorps par exemple ou d'insuffisance médullaire. Il est bien connu qu'on observe parfois la présence d'auto-anticorps anti-érythrocytaire chez des sujets pratiquement normaux sans anémie, ceci à cause d'une compensation médullaire efficace.

De toute façon, nous n'utilisons que très rarement les Ig IV dans les AHAI et seulement en association avec les autres modalités thérapeutiques : par exemple, en cas d'échec des bolus de méthylprednisolone.

• J.-Y. Muller

Il est indéniable que les immunoglobulines IV n'ont pas dans les AHAI, la remarquable efficacité qu'elles ont dans les thrombopénies auto-immunes. Les quelques essais rapportés et la revue de la littérature ne sont pas concluants [31, 32]. Mais on ne peut exclure que les IgIV pourraient être utilisées au cas par cas, en "sauvetage" dans des hémolyses réfractaires graves mal tolérées, en préparation à la splénectomie ou en attendant l'effet des immunosuppresseurs.

Question n° 1-7 : Quelle est la place du danazol dans le traitement des AHAI ? Quel est son mécanisme d'action ? Quel est son délai d'action ? Pendant combien de temps peut-on l'utiliser ? Quels en sont les risques ?

• J.-Y. Muller, M. Hamidou

Le danazol à la posologie initiale de 600 à 800 mg/j dans les formes corticodépendantes avec hémolyse modérée, est une alternative intéressante à la splénectomie et/ou aux immunodépresseurs. Il a été utilisé en essai ouvert, dans les AHAI idiopathiques ou associées au lupus, avec des résultats intéressants. Il nous a permis dans certains cas, d'obtenir un sevrage en corticoïdes ou une diminution notable des doses au-dessous de 10 mg/j de prednisone. Sa mauvaise tolérance digestive, les signes de virilisation, le délai de réponse parfois long (2 à 6 mois) obligent parfois à l'interrompre. Une surveillance hépatique et prostatique après 50 ans est indispensable. L'association danazol-corticostéroïdes serait plus intéressante en première ligne que dans les formes récidivantes [33]. Le danazol, progestatif de synthèse à action androgénique diminue l'expression des récepteurs Fc (IgG) macrophagiques. Ses autres mécanismes d'action sont mal connus mais il agirait comme un immunomodulateur.

• J.-P. Clauvel

Le danazol a été utile dans des études non contrôlées [34] à des doses initiales de 200 à 1 200 mg/jour, réduites ensuite à 200-400 mg/jour. Ce traitement est parfois efficace même après échec d'une splénectomie antérieure. Il a pu être utilisé avec succès dans la maladie des agglutinines froides [35].

• A. Von Den Borne

Nous n'avons que rarement utilisé le danazol et seulement chez des patients résistant aux autres traitements, surtout dans le syndrome d'Evans. Cette question m'a cependant incité à revoir le Medline et je dois admettre que j'ai peut-être sous-estimé la place du danazol dans le traitement de l'AHAI. Je n'ai personnellement aucune idée sur son mécanisme d'action.

QUESTION 2 :

AHAI "chaudes" à IgA

Les AHAI chaudes à IgA sont rares mais indiscutables. Quel est le mécanisme de la destruction des globules rouges dans ces cas ? Y a-t-il un traitement préférentiel adapté à cette situation ?

• A. Von Den Borne

Quand il y a quelques années, nous avons mené une étude de durée de vie isotopique des globules rouges marqués par ^{51}Cr , nous avons trouvé que les IgA chaudes incomplètes donnaient les mêmes courbes que les IgG chaudes incomplètes c'est-à-dire qu'elles montraient la même séquestration splénique. Nous savons maintenant qu'il existe des récepteurs $F_c R \alpha$ (CD89) ayant une distribution et des fonctions semblables à ceux des récepteurs $F_c \gamma R III$ et comme $F_c \gamma R III$ a associé au récepteur F_c commun des chaînes gammas. De sorte qu'il n'y a pas de raison de traiter ces malades différemment.

• J.-Y. Muller

Les auto-anticorps de classe IgA sont rares dans les AHAI aussi manque-t-on de données sur leur mode d'action. Quoi qu'il en soit la présence de récepteurs pour la chaîne lourde alpha (CD 89) [36] sur les cellules monocyto-macrophagiques et les polynucléaires [37] est maintenant bien établie et explique que les IgA puissent conduire à une lyse des hématies sensibilisées [38]. *A priori* je pense comme mon interlocuteur que le traitement devrait être identique à celui adopté pour les IgG chaudes. J'ajouterais cependant que si on utilise dans le traitement les IgIV à fortes doses, les immunoglobulines thérapeutiques pauvres en IgA devraient être très peu efficaces si le mécanisme invoqué pour expliquer l'action de ces IgIV est bien le blocage des récepteur $F_c \gamma$ par les anticorps contenus dans la préparation thérapeutique.

QUESTION 3 :

Anémies hémolytiques médicamenteuses

Question n° 3-1 : La destruction des globules rouges dans les anémies hémolytiques médicamenteuses apparaît aujourd'hui plus complexe qu'auparavant en tous cas pour les anémies hémolytiques dites "immuno-allergiques" [39]. Les anémies hémolytiques qui se développent après des médicaments dont l'action est directement médiée par les lymphocytes T sont stricto sensu des AHAI. Font partie de cette catégorie de médicaments : l'alphaméthylidopa, l'acide méfénamique, mais aussi la pentostatine, la fludarabine, la cladribine, le tacrolimus et l'interféron alpha.

Suffit-il dans tous ces cas d'arrêter l'administration des drogues pour stopper l'évolution de l'AHAI ? Après quel délai peut-on espérer voir s'arrêter l'hémolyse ? Faut-il épauler l'interruption de la drogue offensante par l'adjonction d'une corticothérapie ? Faut-il recourir dans certains cas à la splénectomie ? Le traitement par ces drogues doit-il être définitivement prohibé ?

• A. Von Den Borne

Je ne suis pas certain de la validité de votre affirmation disant que les mécanismes de l'hémolyse médicamenteuse sont aujourd'hui moins évidents qu'on ne le pensait. La compréhension de ces mécanismes a été oscillante. D'une manière pratique, l'attitude dépend de la nature du médicament en cause. Par exemple, en cas d'AHAI due à la pénicilline à fortes doses, il faut baisser les doses ou arrêter le traitement et ne pas donner de corticoïdes. En cas d'AHAI due à l'alpha-méthylidopa, il faut l'arrêter et voir l'évolution. La prescription de corticoïdes n'est indiquée qu'en cas d'hémolyse sévère. D'une manière générale, si un médicament (ou son métabolite) est directement responsable de l'AH, l'arrêt du médicament suffira généralement à interrompre le processus immunitaire. Mais si le médicament induit un phénomène d'auto-immunité, l'effet bénéfique de l'arrêt du médicament ne sera pas aussi immédiat et dans ce cas, il peut être nécessaire de recourir à la corticothérapie voire à la splénectomie. Il est sage d'éviter de reprendre un médicament responsable d'AH médicamenteuse, mais parfois on ne peut faire autrement. Je ne vois plus guère d'AH médicamenteuse aujourd'hui, depuis que l'on n'utilise plus l'alpha-méthylidopa et la pénicilline à fortes doses.

• L.D. Petz

La première phrase de la question laisse entendre que la physiopathologie des anémies hémolytiques médicamenteuses est moins bien établie que ce l'on croyait jusqu'ici. Mais la phrase qui suit est plus catégorique concernant les mécanismes en cause dans les différentes variétés d'AH médicamenteuses. Les médicaments comme l'alpha-méthylidopa ou la fludarabine provoquent une AHAH à travers l'altération du système immunitaire. Mais il est vrai qu'on n'a pas la démonstration formelle des divers mécanismes en cause pour chaque médicament.

Cela étant dit, quel que puisse être le mécanisme en cause, le traitement de ces malades consiste simplement à arrêter le médicament. Ceci est particulièrement vrai quand l'anticorps sérique du malade ne réagit qu'en présence *in vitro* du médicament (anticorps drogue-dépendant) comme l'hémolyse induite par la céphalosporine par exemple. Mais dans les AHAH, où il existe un auto-anticorps réagissant avec les globules rouges sans que soit nécessaire la présence du médicament, il est opportun d'entreprendre une corticothérapie en cas d'hémolyse sévère, comme c'est la règle dans les AHAH liées à la fludarabine [40]. Lorsque l'hémolyse, dans ce dernier cas, ne répond pas à la corticothérapie, il faut aller jusqu'à l'utilisation d'autres méthodes thérapeutiques comme les IgIV à fortes doses, le cyclophosphamide, la cyclosporine, voire la splénectomie [40, 41]. Des mesures thérapeutiques encore plus drastiques sont parfois nécessaires en cas d'hémolyse aiguë fulminante où le taux de mortalité peut atteindre 23 % [42].

Question n° 3-2 : Dans les cas où l'AHAI est manifestement associée à une étiologie spécifique, le traitement de la cause suffit-il à régler en même temps l'AHAI ou faut-il traiter chaque maladie pour son propre compte ?

• J.-P. Clauvel

Plusieurs affections peuvent être associées à une anémie hémolytique auto-immune : hémopathie lymphoïde, lupus érythémateux disséminé, déficit immunitaire primitif.

La chimiothérapie des hémopathies malignes lymphoïdes n'est pas toujours suffisante pour guérir l'anémie hémolytique associée et la splénectomie est parfois nécessaire notamment au cours de la leucémie lymphoïde chronique [43].

L'existence d'un déficit immunitaire doit rendre très prudent dans l'indication de la splénectomie qui doit être également évitée chez les enfants de moins de 5 ans. Dans ces cas, les immunoglobulines intraveineuses à fortes doses peuvent être utilisées avec succès [44, 45]. Au cours du lupus érythémateux disséminé, l'anémie hémolytique auto-immune est souvent associée à la présence d'anticorps antiphospholipides [46]. Dans ces cas, lorsque l'anémie est le symptôme essentiel et lorsque le lupus est par ailleurs quiescent depuis plusieurs mois, la splénectomie peut être envisagée mais son bénéfice à long terme est discutable [47].

Le syndrome d'Evans est caractérisé par l'association d'une thrombopénie immune et d'une anémie hémolytique immune. Une neutropénie est possible et plus rarement un déficit en immunoglobulines [48]. Son évolution est chronique avec de multiples récurrences et les traitements souvent inefficaces. Une réponse durable peut cependant être observée avec les immunoglobulines intraveineuses [49]. La splénectomie est souvent efficace sur l'hémolyse mais non sur la thrombopénie qui est le principal élément du pronostic. L'association de plusieurs thérapeutiques a été utilisée avec succès : immunoglobulines et corticoïdes intraveineux, vincristine et danazol, cyclosporine [50].

• J.-Y. Muller, M. Hamidou

Dans les AHAH secondaires, le traitement étiologique est généralement suffisant pour contrôler l'hémolyse. Mais dans quelques cas que nous croyons exceptionnels, l'hémolyse induite évolue pour son propre compte et relève alors de la même prise en charge que les AHAH idiopathiques. Pour les AHAH à auto-anticorps chauds, la corticothérapie peut être indiquée avec une durée de traitement généralement moins longue. La splénectomie ne se discute qu'après plusieurs mois d'éviction du médicament et de corticothérapie. Dans des cas précis d'AHAI à auto-anticorps chauds (infection, médicament...), une cure d'IgIV peut se discuter si l'hémolyse est sévère et la corticothérapie potentiellement délétère.

QUESTION 4 :

AHAH à auto-anticorps froids

Question n° 4-1 : L'hémoglobinurie paroxystique a frigore (HPF) est due à un auto-anticorps froid de nature IgG, désigné depuis longtemps comme l'hémolysine bithermique de Donath-Landsteiner, à cause du test classique qui le met en évidence. Depuis la mise en application d'un test utilisant un anticorps monoclonal anti-IgG, on s'est aperçu que l'HPF est plus fréquente qu'on le pensait. Quel est le mécanisme d'action de ces auto-anticorps ? Peut-on appliquer les mêmes traitements que dans les AHAH à IgG "chaudes" ? Comment transfuser ces patients chez qui les hémolysines sont en circulation ?

• A. Von Den Borne

Je n'ai pas connaissance du fait que l'HPF est plus fréquemment diagnostiquée aujourd'hui qu'autrefois. Pour moi, il s'agit toujours d'une maladie rare, survenant surtout chez l'enfant et de manière si transitoire qu'elle a déjà souvent disparu avant que l'on puisse en faire le diagnostic. Nous ne voyons plus la forme chronique liée à la syphilis.

En théorie, le traitement de l'HPF devrait viser à contrecarrer l'activation du complément (par l'héparine, les Ig IV). Si une transfusion est nécessaire, il faudrait transfuser en principe du sang compatible pp (car les anticorps sont essentiellement anti-P). Les culots doivent être lavés pour les débarrasser du plasma contenant du complément. Mais il faut surtout ne pas oublier de garder le malade au chaud, ce qui est le plus souvent suffisant.

• L.D. Petz

L'auto-anticorps de l'hémogloburie paroxystique a frigore (HPF) est surprenant dans ce sens qu'il nécessite d'être incubé à froid pour se fixer sur les globules rouges et que néanmoins il entraîne une hémolyse *in vivo*. Il semble qu'il n'y ait pas de corrélation entre le test *in vitro* de Donath-Landsteiner et l'amplitude thermique *in vivo* de l'anticorps. Le pouvoir hémolysant puissant de l'anticorps est probablement lié en grande partie à sa faculté forte de fixer le complément.

Je crois personnellement que le traitement de l'HPF se doit d'être agressif dans la mesure où l'hémolyse intravasculaire peut prendre une allure très grave mettant en jeu le pronostic vital. Mais il est vrai que si l'épisode aigu est surmonté, le pronostic à long terme est par contre excellent. L'hémolyse se résout généralement en quelques jours à quelques semaines [51, 52].

L'essentiel du traitement repose sur la corticothérapie et les transfusions. L'anticorps a le plus souvent une spécificité anti-P et il faudrait théoriquement transfuser des globules rouges dépourvus de cet antigène c'est-à-dire de groupe pp, mais ces globules rouges sont très rares et habituellement non disponibles en urgence. Ceci ne doit en aucune façon empêcher la décision d'une transfusion à cause de son bénéfice certes transitoire mais indéniable, même si l'anticorps réagit avec tous les globules rouges disponibles. Le principe à suivre est de transfuser de faibles volumes de concentrés globulaires juste suffisants pour maintenir un hématoците tolérable [51] et d'éviter de transfuser de manière agressive, comme je l'ai souligné dans ma réponse à la question 6. Il est logique d'administrer le sang à travers un appareil à réchauffer le sang. La majorité des patients sont jeunes et peuvent tolérer une anémie même sévère mais dans certains cas extrêmes la transfusion leur sauve la vie.

• J.-Y. Muller

L'auto-anticorps appelé hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner est un anticorps de classe IgG qui a la particularité de se fixer à froid et de s'élué à chaud *in vitro*. *In vivo* lors de l'exposition au froid il se fixe sur les hématies au niveau des extrémités lorsque la température du sang s'abaisse, active les deux premiers composants du complément et s'élué au niveau central lorsque la température revient à 37 °C [53]. À cette température l'activation de la cascade complémentaire peut se poursuivre et provoquer la lyse des hématies. Ceci explique à la fois l'aspect clinique d'hémolyse souvent brutale déclenchée par le froid et le test direct à l'antiglobuline positif avec l'antiglobuline anti-C3d. Par ailleurs la recherche d'anticorps dans le sérum à froid, c'est-à-dire à 4 °C, est positive. Les caractéristiques thermiques de l'anticorps peuvent varier et celui-ci peut voir sa fixation se maintenir au delà de 20 °C [54, 55]. Cet auto-anticorps s'observait jadis surtout au cours d'hémolyses chroniques observées dans les syphilis tertiaires, aujourd'hui on l'observe essentiellement au cours d'épisodes d'hémolyses aiguës chez l'enfant à la suite d'épisodes infectieux plus particulièrement ceux dus à *mycoplasma pneumoniae*. Cet auto-anticorps a une spécificité anti-P, c'est dire qu'il reconnaît pratiquement toutes les hématies normales à l'exception des rares sujets p ou pk qui ne représentent qu'un sujet sur 200 000. Exceptionnellement des spécificités anti-I, i et Pr ont été rapportées.

Dans la mesure où la méthode de compatibilité croisée comporte une incubation du sérum du malade avec les hématies à transfuser à 37 °C, les hématies P peuvent donner un résultat négatif. Leur injection ne conduit pas à une hémolyse brutale dans la mesure où le sang est réchauffé avant transfusion. En effet la recherche de sang p serait en pratique peu compatible avec l'urgence qu'impose souvent la situation.

Sous réserve de réchauffer le sang et bien que cette mesure n'ait jamais réellement été évaluée, la conduite de la thérapeutique transfusionnelle chez ces jeunes patients ne comporte pas de difficulté particulière et les indications répondent à la règle générale de ne transfuser que si l'hypoxie tissulaire comporte une menace qui ne permet pas d'attendre l'effet des autres thérapeutiques ou simplement la guérison spontanée qui survient en règle très rapidement dans les formes aiguës postinfectieuses.

Question n° 4-2 : [Maladie chronique des agglutinines froides \(MCAF\)](#)

[Pour quelles raisons, la corticothérapie est-elle généralement inefficace dans cette forme d'AHAI ? La splénectomie est-elle toujours inefficace ?](#)

Quel traitement faut-il proposer dans le cas de MCAF ? En cas de lymphome, faut-il obéir aux mêmes principes thérapeutiques ou considérer que la chimiothérapie du lymphome suffit à elle seule à traiter en même temps l'AHAI ?

Quelle est la place des plasmaphèreses dans le traitement des AHAI à IgM "froides" ? Quel est leur mode pratique de réalisation ? Y a-t-il une place dans ce type d'AHAI pour les immunomodulateurs comme l'interféron alpha ? les IgIV ?

• J.-Y. Muller

Il n'y a pas de traitement codifié des AHAI à auto-anticorps froids. Dans les formes chroniques, l'anémie est en règle modérée et ne nécessite pas de traitement. On conseille le réchauffement et dans les formes sévères, nous proposons un traitement alkylant, le plus utilisé étant le chlorambucil en cure discontinue mensuelle de 5 jours. Dans les formes associées à une hémopathie lymphoïde maligne, la chimiothérapie permet généralement de stabiliser le processus hémolytique.

Les autres approches thérapeutiques n'ont qu'une place marginale. Le danazol a été proposé par l'équipe de Saint-Antoine dans une petite série [35]. L'interféron alpha a fait l'objet de quelques faits cliniques [56]. Les IgIV ne sont rationnellement pas indiquées. Les échanges plasmatiques peuvent se discuter dans des épisodes hémolytiques sévères et/ou dans des complications cutanées trainantes (purpura nécrotique, ulcérations).

• A. Von Den Borne

La maladie chronique des agglutinines froides est due essentiellement à une prolifération B monoclonale où les cellules synthétisent un anticorps monoclonal IgM K anti-I. Cet anticorps est le produit d'un gène Vh en configuration germinale. Ces faits expliquent que le traitement devrait avoir comme cible, en priorité, la prolifération clonale en utilisant par exemple une chimiothérapie comme le leukeran ou l'association leukeran/prednisone ou le COP, la fludarabine, etc. (comme pour les proliférations lymphoïdes de bas grade). Ce traitement s'est avéré le plus souvent efficace dans notre centre.

Je sais que certains préconisent parfois la splénectomie, mais nous ne l'avons jamais jugée nécessaire chez nos malades. Dans les formes aiguës, les options sont le maintien du malade au chaud et les plasmaphèreses.

L'IFN alpha ne pourrait être une solution que si les traitements que j'ai cités précédemment restent inefficaces. Les IgIV pourraient être utilisées dans les formes aiguës (à cause de leur effet anticomplémentaire) mais nous ne les avons jamais prescrites dans la MCAF pour cette raison.

• J.-P. Clauvel

Dans la maladie chronique des agglutinines froides, l'hémolyse est souvent bien tolérée, surtout si le patient évite l'exposition au froid. La corticothérapie, réputée inefficace peut cependant être essayée notamment lorsque l'agglutinine est à un titre faible [57]. Les échanges plasmatiques peuvent être utiles, de façon transitoire lorsque l'anticorps est présent à un taux très élevé [58]. Le Chlorambucil est la chimiothérapie la plus utilisée. Son efficacité ne peut être jugée qu'après plusieurs mois de traitement mais dans ces proliférations lymphoïdes minimes, il est rare d'observer une réelle efficacité.

QUESTION 5 :

AHA1 à auto-anticorps IgM "chauds"

Les AHA1 à auto-anticorps IgM "chauds" sont rares mais particulièrement sévères. Quel en est le traitement à mettre en place d'emblée ? Que peut-on en attendre pour le pronostic ?

La sévérité de l'hémolyse peut encore être accrue par la présence simultanée d'auto-anticorps "chauds" mixtes IgM et IgG. Là encore, quel est le traitement d'urgence préférentiel ? Que peut-on en attendre pour le pronostic ?

• J.-Y. Muller

Les auto-anticorps anti-érythrocytaires de classe IgM réagissant à chaud peuvent être redoutables, encore faut-il distinguer les anticorps incomplets, appelés ainsi parce qu'ils ne se fixent *in vitro* que sur les hématies traitées par une enzyme, des anticorps complets qui se fixent sans traitement préalable des hématies [5].

Les anticorps incomplets chauds peuvent être des IgG ou des IgM. Après fixation sur des hématies enzymées, les IgM peuvent provoquer leur lyse *in vitro* en présence de complément frais, d'où leur nom d'hémolysines incomplètes chaudes. Les anticorps incomplets IgG ou IgM ne donnent souvent lieu *in vivo* qu'à une hémolyse modérée dont l'intensité est fonction de leur classe et leur sous-classe. Les IgG 1 et 3 opsonisent les hématies et provoquent leur destruction par fixation aux récepteurs Fc gamma des cellules phagocytaires. Les IgM activent le complément et permettent la destruction des hématies grâce aux récepteurs correspondants [59]. Mais dans ce cadre des anticorps incomplets, le mécanisme de phagocytose est lent et limité. La destruction des hématies est extravasculaire.

Pour ces anticorps incomplets, le test direct à l'antiglobuline donne théoriquement une réaction avec l'anti-IgG pour les anticorps de cette classe et avec l'anti-C3d pour les anticorps de classe IgM.

En fait on observe souvent des réactions mixtes avec l'anti-IgG et l'anti-C3d, sans qu'on puisse toujours en expliquer le mécanisme :

- s'agit-il d'auto-anticorps IgG fixant le complément ? *In vitro* il est en règle impossible de démontrer que l'anticorps IgG sérique fixe le complément,

- s'agit-il de la coexistence de plusieurs anticorps IgG, IgA, IgM ? il est également difficile d'en faire la démonstration.

En tous cas l'existence d'un test de Coombs direct de type mixte n'est pas synonyme nécessairement d'une plus grande gravité de l'anémie hémolytique auto-immune.

À l'inverse, les auto-anticorps chauds "complets" de classe IgM sont rares mais redoutables car ils sont responsables *in vivo* de l'hémolyse intravasculaire. Ces anticorps se fixent *in vivo* à 37 °C sur des structures non polymorphes de la membrane érythrocytaire [60]. Ceci rend *a priori* tout espoir de transfusion compatible illusoire. Ces anticorps ne sont pas faciles à mettre en évidence [61]. Le test de Coombs direct peut être de type C3d ce qui est évocateur, mais il peut aussi être négatif. L'absence de C3d déposé sur les hématies rend peu compréhensible d'ailleurs le mécanisme de l'hémolyse dans ces cas, dans la mesure où il n'existe pas de récepteur Fc pour les IgM. L'étude de l'agglutination *in vitro* par une antiglobuline spécifique anti-IgM, absente de l'antiglobuline polyvalente classique, est difficile à réaliser car les hématies de ces malades s'agglutinent souvent spontanément avant toute centrifugation (ce qui est à bien différencier d'une auto-agglutination qui requiert pour se produire la présence de sérum). Cette agglutination spontanée survient avec les hématies du malade lavées et il faudra donc désagglutiner celles-ci par le dithiothréitol ou le 2-mercaptoéthanol avant d'entreprendre le test direct à l'antiglobuline avec l'anti-IgM spécifique ou l'étude en cytométrie de flux avec une anti-IgM fluorescente.

L'étude du sérum de ces malades montre que l'optimum thermique de ces anticorps est voisin de 37 °C ou en tous cas que ces anticorps se fixent encore sur les hématies non traitées à un titre significatif à cette température. Le caractère hémolysant de ces anticorps *in vitro* est montré par l'addition de sérum frais. L'utilisation d'hématies de malades ayant une hémoglobinurie paroxystique nocturne particulièrement sensible à la lyse par le complément a également été proposée.

Le pronostic de ces formes est effectivement très sombre, du fait de l'hémolyse massive intravasculaire. Les transfusions rendues nécessaires par l'état du patient aboutissent inéluctablement à l'aggravation de l'hémolyse. Le traitement étiologique se justifie lorsque la cause est accessible au traitement. Des doses massives de corticoïdes ont été utilisées ainsi que des immunoglobulines intraveineuses. La rareté de ces formes rend l'évaluation des différents traitements impossible à réaliser. La mortalité serait en tous cas au moins égale à 50 %.

• A. Von Den Borne

Je suis d'accord avec l'analyse de mon collègue. Des hémolysines IgM chaudes incomplètes accompagnent le plus souvent les auto-anticorps chauds incomplets IgG responsables du test de Coombs IgG + C et il ne semble pas qu'ils soient responsables d'une maladie plus sévère que lorsque l'IgG est isolée. Le traitement ne diffère donc pas de celui des AHA1 à auto-anticorps IgG isolés.

Il n'en est pas de même des auto-anticorps IgM à large amplitude thermique dont vous parlez implicitement dans votre question, qui eux sont rares. Dans notre expérience, de tels anticorps ne sont rencontrés que dans le contexte de lymphome. Ma propre expérience de ce type d'AHA1, en tant que clinicien hématologiste, est plutôt limitée. Pour ma part je préconiserais dans l'ordre comme traitement la corticothérapie en premier lieu et en cas d'échec les cytotostatiques. La splénectomie n'est pas totalement à exclure, car elle peut être efficace en cas de forme résistante en raison de sa fonction générale d'épuration des cellules endommagées quel que soit le mécanisme de leur lésion.

Je n'ai pas de lumière sur le pronostic de cette forme d'AHA1 mais je sais seulement que si elle survient au cours d'un lymphome, le pronostic est plus celui de la maladie causale que de la maladie hémolytique.

QUESTION 6 :

Transfusion et AHA1

La décision de transfuser un malade atteint d'anémie hémolytique auto-immune est toujours difficile à prendre. Comment surmonter la difficulté d'identification des agglutinines irrégulières, examen nécessaire avant toute transfusion ? Peut-on trouver du sang compatible ? Quelle politique transfusionnelle préconisez-vous dans les AHAI ? Utilisez-vous des appareils spéciaux destinés à diminuer la concentration sérique des auto-anticorps avant la transfusion ?

• A. Von Den Borne

Je ne trouve pas, quant à moi, que la décision de transfuser un patient ayant une AHAI soit si difficile à prendre. La banque de sang peut certes avoir quelques difficultés à faire le test de compatibilité, mais si vous expliquez bien au technicien de laboratoire que la plupart des auto-anticorps sont pan-réactifs et qu'ils réagissent avec toutes les cellules du panel et qu'il doit donc s'efforcer de rechercher la présence d'allo-anticorps fixant le complément, je ne vois pas où est la difficulté. Il faut seulement exclure les donneurs dont le sang réagit avec le sérum du malade lors du test de compatibilité-complément (avec du sérum anticomplémentaire).

La rate ne fait pas de différence entre des globules rouges sensibilisés par des allo-anticorps IgG ou des auto-anticorps IgG.

Les auto-anticorps spécifiques de titre élevé sont rares (anti-Rh, Ce, D, K, etc.) mais c'est dans ces cas rares que des globules rouges de donneurs négatifs pour ces antigènes sont précisément indiqués, comme je l'ai montré moi-même il y a quelques années.

Notre politique transfusionnelle est de ne transfuser que si on ne peut faire autrement et de toute façon en même temps que la corticothérapie. Nous ne prescrivons des globules lavés qu'en cas d'auto-anticorps fixant le complément (notamment s'il y a des hémolysines) et si le taux de complément du patient est abaissé.

Je ne vois pas la nécessité d'utiliser un équipement particulier pour épurer l'auto-anticorps. Les plasmaphères constituent une indication seulement dans les cas très sévères, résistant aux autres thérapeutiques, elles sont de ce fait rarement nécessaires.

Nous ne préconisons pas la technique des colonnes d'immuno-absorption avec la protéine A, à cause de ses effets indésirables et de son coût.

• J.-Y. Muller

La transfusion sanguine dans les AHAI pose en effet des problèmes spéciaux qui compliquent la décision transfusionnelle. Ils sont liés d'une part à la difficulté des examens immuno-hématologiques et d'autre part au devenir des hématies transfusées. À ces difficultés particulières aux AHAI s'ajoutent les difficultés communes de la transfusion dans l'ensemble des anémies hémolytiques chroniques.

L'examen immuno-hématologique des AHAI comporte trois difficultés particulières :

- Le groupage sanguin. Du fait de la présence de l'auto-anticorps, le groupage et le phénotypage érythrocytaire complet peuvent être difficiles à déterminer parce que les hématies peuvent parfois s'agglutiner spontanément, parce que le malade peut avoir été préalablement transfusé. Cependant le phénotypage complet de ces malades est capital pour permettre une transfusion qui n'expose pas aux risques classiques allo-immuns.
- La compatibilisation des unités transfusées. L'auto-anticorps qui le plus souvent réagit avec tous les globules rouges normaux, rend très souvent la réaction de compatibilité croisée positive. Le sang sélectionné à toutes les chances d'être incompatible avec l'auto-anticorps. Dans ces conditions on se contentera en règle de transfuser les hématies donnant avec le sérum du malade les réactions les plus faibles même si il n'est pas prouvé que ce critère soit le garant d'une meilleure survie.
- Le risque allo-immun. L'auto-anticorps peut masquer un allo-anticorps dont la reconnaissance est impérative car l'ignorer ferait courir le risque d'un accident transfusionnel grave au receveur. Il faut en outre ménager l'avenir transfusionnel et prévenir toute éventuelle allo-immunisation. Ceci explique l'importance d'un groupage et d'une compatibilisation correctes.

La transfusion des AHAI est souvent décevante, le résultat observé étant souvent inférieur à l'effet escompté. En effet les hématies transfusées ont souvent une durée de vie plus brève que les hématies propres du malades. Ceci est dû au fait que les hématies propres du malade sont recouvertes de C3d forme inactivée de C3b et dans une certaine mesure de ce fait protégées de la lyse, ce qui n'est pas le cas pour les hématies transfusées.

Le risque de surcharge en fer lié à la répétition des transfusions dans les anémies hémolytiques chroniques est bien connue. Celle-ci est particulièrement à redouter à partir de trente concentrés globulaires. La chélation du fer devra être mise en œuvre largement avant que ce chiffre ne soit atteint.

Le seuil à partir duquel une transfusion est indiquée, s'évalue au cas par cas tout en respectant la règle commune de transfuser le minimum. Les transfusions peuvent être indiquées dans les formes chroniques dans lesquelles, malgré un traitement de fond adapté, on assiste à une baisse progressive de l'hémoglobine atteignant un niveau non compatible avec une qualité de survie acceptable pour le malade. Ce seuil est variable selon les malades et devra être apprécié dans le contexte de chacun.

L'attitude transfusionnelle généralement recommandée doit respecter les principes suivants [55, 62] :

- Ne transfuser les formes aiguës que lorsque l'hypoxie tissulaire met en jeu le pronostic vital si aucune thérapeutique médicamenteuse ne paraît susceptible de renverser la situation rapidement.
- Ne transfuser les formes chroniques que lorsqu'il existe une tendance non freinée par les traitements médicamenteux à une baisse de l'hémoglobine incompatible avec une vie acceptable. Dans ces cas les transfusions doivent être utilisées pour maintenir l'hémoglobine au-dessus d'un seuil acceptable tout en demeurant espacées au maximum.
- Le sang transfusé devra être compatibilisé tout en sachant que l'on sera souvent obligé de choisir les unités donnant un titre de réactivité le plus faible lors de la réaction de compatibilité croisée avec le sérum du malade.
- Le sang transfusé devra impérativement être négatif vis-à-vis des allo-anticorps présents dans le sérum du malade. On s'aidera lorsque cela est possible du phénotype du malade afin de ne pas prendre le risque d'une allo-immunisation ultérieure.
- Le sang transfusé devra être impérativement réchauffé lorsque le patient à un auto-anticorps froid ou une hémolysine biphasique.

- La transfusion devra être réalisée lentement, un concentré globulaire devant être passé en 2 à 4 heures, ce rythme est imposé par le risque de surcharge, de mauvaise tolérance et de réaction indésirable surtout fréquente dans les transfusions itératives.

- Le suivi post-transfusionnel immuno-hématologique est particulièrement important, une recherche méticuleuse d'allo-immunisation guidée sur le phénotype du malade est fondamentale.

• L.D. Petz

Beaucoup de médecins ne se sentent pas à l'aise quand il faut prendre la décision de transfuser du sang incompatible. Mais même s'il existe un certain risque lié à la transfusion chez un patient atteint d'AHAI, on ne doit jamais considérer que toute transfusion est contraindiquée et on ne doit pas refuser du sang du fait d'une incompatibilité sérologique [63-65]. Devant une AHA1 sévère, il faut suivre le patient de près et évaluer la rapidité de progression de l'anémie. La décision de transfuser le patient repose sur un jugement clinique évaluant la sévérité de l'anémie et la tolérance du patient à l'anémie. C'est une erreur de ne pas transfuser un patient lorsqu'il existe une indication claire à la transfusion, une anémie profonde peut mettre la vie du malade en danger ou lui être fatale [66]. La délibération entre le médecin et le service de transfusion est essentielle pour discuter des risques relatifs de transfuser ou de ne pas transfuser.

Quand il existe une indication clinique à transfuser le malade, nous réalisons une étude sérologique détaillée pour sélectionner le sang optimal pour la transfusion. Pour les AHAI à auto-anticorps chauds, le point le plus important est l'absorption du sérum pour le débarrasser de l'auto-anticorps avant de réaliser le test de compatibilité croisée. Si le malade n'a pas été récemment transfusé, on peut faire une auto-absorption avec les propres globules rouges du malade, mais plus souvent on est amené à faire une allo-absorption. Le service de transfusion de l'hôpital ou le laboratoire de référence doit prendre ses dispositions pour avoir les globules rouges appropriés pour les absorptions allogéniques, tels que des aliquotes congelés de trois sangs différents de phénotypes appropriés [64, 65]. Pour ce qui nous concerne, comme nous sommes amenés à utiliser cette méthode assez fréquemment, nous avons des globules rouges phénotypés conservés à l'état liquide prêts à être utilisés. Cette procédure d'absorption permet souvent de trouver des allo-anticorps, et de ce fait d'éviter un accident d'incompatibilité transfusionnelle classique [67]. Je pense qu'il est insuffisant de tester simplement le sérum du malade contre un panel de globules rouges pour déterminer le sang "le moins incompatible". Nous réalisons également un phénotypage complet des globules rouges du malade en prévision de transfusions ultérieures, mais nous ne fournissons pas en routine du sang "phénotypé".

La quantité de sang transfusé doit être réduite au minimum nécessaire pour remonter l'hémoglobine à un niveau acceptable pour un malade donné en évitant autant que faire se peut de transfuser de trop grands volumes. Un traitement transfusionnel agressif ne va faire qu'augmenter l'hémolyse en proportion du volume de sang transfusé et entraîner une hémoglobinurie post-transfusionnelle [64, 68].

MON COMPTE

[Créer un compte](#)

Connexion à mon compte personnel

OK

[Connexion au compte d'une institution](#)

[Activer mon compte](#)

[Identifiants oubliés](#)

ALERTES SOMMAIRE

PETITES ANNONCES



[Cliquez pour la découvrir](#)

ESPACE PARTENAIRES

Publicité • Partenaires • Auteurs revues • Auteurs livres