

:: Anémie hémolytique auto-immune

Synonymes et maladies concernées :

- ▶ AHAI
- ▶ Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds
- ▶ Anémie hémolytique auto-immune induite par les médicaments
- ▶ Maladie des agglutinines froides (MAF)
- ▶ Anémie hémolytique auto-immune mixte
- ▶ Hémoglobinurie paroxystique *a frigore*

Définition

L'anémie hémolytique auto-immune (AHA) est une maladie auto-immune rare (environ 10 fois moins fréquente que le purpura thrombopénique immunologique/PTI), qui touche l'enfant comme l'adulte. Elle se caractérise par une destruction accrue des globules rouges recouverts d'auto-anticorps par le système réticulo-endothélial, en particulier splénique. La confirmation diagnostique repose sur la positivité du test direct et indirect à l'antiglobuline (test de Coombs).

L'AHA se manifeste par une hémolyse avec anémie plus ou moins sévère ou brutale, d'évolution subaiguë ou par poussées imprévisibles.

L'AHA peut être secondaire ou associée à une prise médicamenteuse, une infection, un déficit immunitaire primitif, à une autre pathologie auto-immune (lupus), ou chez l'adulte à une hémopathie lymphoïde. Le syndrome d'Evans est l'association d'une AHA à un PTI et/ou à une neutropénie auto-immune ; il peut s'observer soit d'emblée soit au cours de l'évolution d'une AHA initialement isolée.

L'évolution, par analogie avec le PTI, permet de distinguer les formes transitoires guérissant en moins de 3 mois (environ 20% chez l'enfant, moins de 10% chez l'adulte), et les formes persistantes ou chroniques, évoluant au-delà de 3 mois, majoritaires chez l'enfant comme chez l'adulte.

La prise en charge initiale d'une AHA repose le plus souvent, à l'exception de la maladie des agglutinines froides de l'adulte, sur la corticothérapie, qui doit être débutée en urgence et prolongée. Une cortico-dépendance est fréquemment observée ce qui indique dans 50 à 60% des cas environ, un traitement de deuxième ligne (rituximab, splénectomie ou immunosuppresseur).

Au diagnostic, comme à tout moment de l'histoire naturelle de la maladie, l'AHA peut entraîner une anémie aiguë potentiellement sévère, avec urgence transfusionnelle, justifiant une prise en charge spécialisée en urgence.

Pour en savoir plus :

[Consulter la fiche Orphanet : www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Anémies hémolytiques auto-immunes - Protocole national de diagnostic et de soins
HAS - Octobre 2009 : www.has-sante.fr

Menu

<u>Fiche de régulation pour le SAMU</u>	<u>Fiche pour les urgences hospitalières</u>
Synonymes Mécanisme Situations d'urgence Traitements fréquemment prescrits au long cours Pièges Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière En savoir plus	Problématiques en urgence Recommandations en urgence Orientation Interactions médicamenteuses Précautions anesthésiques Mesures préventives à prendre Mesures thérapeutiques complémentaires et hospitalisation Don d'organes Numéros en cas d'urgence Ressources documentaires

Fiche de régulation pour le SAMU

Synonymes

Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds, anémie hémolytique auto-immune induite par les médicaments, maladie des agglutinines froides (MAF), anémie hémolytique auto-immune mixte, hémoglobinurie paroxystique *a frigore*.

Mécanismes

Maladie auto-immune caractérisée par une hémolyse plus ou moins sévère, d'évolution subaiguë ou d'évolution chronique.

Les poussées peuvent être déclenchées/favorisées par une infection, la prise de certains médicaments ou plus rarement une vaccination, ou encore en cas de MAF par l'exposition au froid. Dans le syndrome d'EVANS, l'anémie hémolytique est associée à un purpura thrombopénique auto-immun ± à une neutropénie auto-immune.

Risques particuliers en urgence

anémie aiguë d'intensité variable.

Traitements fréquemment prescrits au long cours

- en 1^{ère} ligne : immunoglobulines polyvalentes ou corticothérapie en cures à la demande ou prolongées
- en 2^{ème} ligne : immunosuppresseurs, rituximab, splénectomie
- abstention thérapeutique (enfant).

Pièges

- se méfier du risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel
- fièvre chez le splénectomisé.

Particularité de la prise en charge médicale pré-hospitalière :

- Corticothérapie, urgente et prolongée, à débiter avant la transfusion éventuelle : méthylprednisolone (enfant : 2 à 4 mg/kg/j ; adulte : bolus de 15mg/kg/j, maximum 1g).
- Anticiper une éventuelle transfusion (contact téléphonique avec le service d'hématologie spécialisé où le patient est suivi, et avec l'EFS).

En savoir plus

Centres de référence pédiatrique à Bordeaux (cerevance.org) et adultes à Créteil <http://MaRIH> (contact@marih.fr)

Orphanet urgences : www.orpha.net

Anémies hémolytiques auto-immunes - Protocole national de diagnostic et de soins HAS - Octobre 2009 : www.has-sante.fr.

Fiche pour les urgences hospitalières

Problématiques en urgence

- ▶ **Evaluer la gravité de l'anémie et son évolution**
- ▶ **Connaître les traitements spécifiques antérieurement reçus ou en cours**

Recommandations en urgence

Dès l'accueil :

Interroger le patient et son entourage et contacter le service qui le suit habituellement pour connaître :

- les manifestations habituelles d'hémolyse (splénomégalie...)
- le taux d'hémoglobine et de réticulocytes habituel
- le contexte sous-jacent (pathologie associée)
- les traitements antérieurement reçus (en particulier transfusions, splénectomie, rituximab) et les traitements immunosuppresseurs en cours.

Un contact téléphonique avec le **service d'hématologie spécialisé où le patient est suivi peut être nécessaire pendant le transfert ou dès l'accueil en CHG, pour assurer une transfusion en culot globulaire de façon adaptée à la pathologie et à l'histoire du patient, dès son accueil en milieu hospitalier.**

▶ Mesures diagnostiques en urgence

■ **Reconnaître l'anémie hémolytique et en évaluer immédiatement la gravité :**

- pâleur cutanéomuqueuse avec ictère ou subictère, coloration des urines (foncées / porto en cas d'hémolyse intra-vasculaire), douleurs lombaires ± fièvre ou symptômes non spécifiques chez le jeune enfant (vomissements...)
- palpation de la rate (splénomégalie, évoquant une hémolyse intra-tissulaire, un déficit immunitaire ou une hémopathie lymphoïde)
- état de conscience et voies aériennes
- hémodynamique périphérique (froideur cutanée, allongement du temps de recoloration chez le nourrisson) et centrale (pouls, tension, fréquence respiratoire)
- douleur thoracique évocatrice d'ischémie coronarienne et/ou signes d'insuffisance cardiaque chez l'adulte
- en cas de PTI associé (syndrome d'Evans) : rechercher et quantifier une hémorragie muqueuse et/ou viscérale associée, qui risquerait de majorer l'anémie

■ **Évaluer le contexte de survenue de l'épisode aigu :**

- fièvre, foyer infectieux (qui peut majorer le risque anémique)
 - prise médicamenteuse (notamment ceftriaxone, céfotétan, AINS, sulfamides, alpha-méthyl dopa, lévodopa, fludarabine) ou vaccin récent ayant pu déclencher l'épisode
 - exposition au froid (maladie des agglutinines froides / MAF)
-

■ **Apprécier la rapidité évolutive :**

- récupérer une numération récente pour connaître le taux d'hémoglobine (Hb) antérieur et de réticulocytes, et connaître la spécificité du test de Coombs direct
 - réévaluer les paramètres de tolérance clinique toutes les 2 à 6 heures
 - préciser le caractère évolutif par rapport aux constatations initiales
-

■ **Explorer en urgence : NFS, plaquettes avec réticulocytes et frottis :**

- en cas de MAF, maintenir le tube à 37°C et l'acheminer le plus rapidement possible au laboratoire pour limiter le risque d'agglutination dans le tube
- prévenir le laboratoire d'hématologie de la suspicion diagnostique pour confirmer le mécanisme de l'anémie et éliminer les diagnostics associés ou différentiels (aspect du frottis, réticulocytes, absence de schizocytes, présence éventuelle de sphérocytes)

■ **Bilan prétransfusionnel**

- groupe sanguin, phénotypage des globules rouges, rhésus
- test de Coombs direct et indirect (recherche d'agglutinines irrégulières - RAI)
- recherche d'agglutinines froides dans le sérum si notion d'AHAI à anticorps « froids »

■ **Bilan de l'hémolyse et de ses complications potentielles**

- bilirubine totale et conjuguée
- haptoglobine
- LDH
- urée, créatinine
- transaminases, gamma GT, TP, TCA fibrine

■ **ECG systématique**

- **Bilan infectieux et prélèvements bactériologiques** selon l'orientation clinique en cas de fièvre.
-

■ **Critères de gravité**

- anémie profonde (évaluation clinique) et/ou de constitution rapide (vitesse de déglobulisation : -2 points en quelques heures).
- mauvaise tolérance clinique (altération de la conscience, signes hémodynamiques)
- pathologie associée, cardio-pulmonaire, ou risque coronarien
- réticulocytose basse malgré hémolyse authentique.

Risque vital ou fonctionnel immédiat

Présence d'1 critère de gravité

- ✓ symptomatologie d'installation brutale, en moins de 48 h
- ✓ anémie profonde (évaluation clinique) et/ou de constitution rapide (vitesse de déglobulisation : -2 points en quelques heures)
- ✓ troubles neurologiques
- ✓ troubles hémodynamiques
- ✓ insuffisance rénale
- ✓ syndrome coronaire ou décompensation cardiaque ou pathologie cardio-pulmonaire sous - jacente

► Mesures thérapeutiques immédiates

■ Contacter le médecin référent de la maladie

■ Contacter l'Établissement Français du Sang (EFS) :

- dès l'arrivée du patient, si l'anémie est sévère
- dès connaissance des résultats du groupe **et du test de Coombs**, si l'anémie est inaugurale

■ En cas de risque vital ou fonctionnel immédiat :

- restaurer l'hémodynamique :

- voie veineuse adaptée, pour remplissage si nécessaire (sérum physiologique ou isofundine en attendant les CGR)
- oxygénothérapie et intubation-ventilation si nécessaire

- corticothérapie intraveineuse en urgence, à débiter avant la transfusion : Méthylprednisolone IV :

- enfant : 2 à 4 mg/kg en 2 à 4 IVDL 15-20 minutes
- adulte : 15 mg/kg/j (maximum 1g) en bolus, à répéter le cas échéant 3 jours de suite au maximum.

- transfuser

- une RAI positive n'est pas un obstacle à la transfusion (le risque d'allo immunisation est rare comparativement au risque majeur de l'auto-immunisation)
- culots globulaires (CG) comptabilisés
- volume à transfuser : chez l'enfant (cible 11 g Hb - chiffre d'Hb) x 3 x poids, soit environ 15 ml/kg, chez l'adulte, 1 à 2 CG par 24H). A adapter à la tolérance de l'anémie et au terrain sous-jacent (risque potentiel d'insuffisance cardiaque et d'oedème pulmonaire en cas de cardiopathie sous-jacente)

- transfusion lente en 2-4 heures
- en cas d'AHAI à auto-anticorps froids, il peut être proposé de transfuser les CG au moyen d'un dispositif adapté permettant de réchauffer les CG à 37 °C au moment de la transfusion.

– **hospitaliser**

- pour poursuite de la surveillance et de la prise en charge
- acide folique IV ou PO

■ **En l'absence de risque vital ou fonctionnel immédiat :**

- pose d'une voie veineuse non systématique
- oxygénothérapie nasale éventuelle
- discuter de l'indication d'une transfusion (anticiper sur un besoin dans les heures ou jours qui viennent)
- corticothérapie intraveineuse ou orale en urgence, à débiter avant la transfusion : méthylprednisolone ou prednisone :
 - enfant : 2 mg/kg/j en 2 fois
 - adulte : 1 à 1,5 mg/kg/j en 1 prise
- Ig IV : non indiquées en première ligne, contrairement au PTI, uniquement en cas de forme sévère cortico-résistante avec absence de rendement transfusionnel
- hospitalisation le plus souvent justifiée, en raison du risque de déglobulisation rapide
 - Recherche de la cause
 - surveillance clinique et taux d'Hb, réticulocytes
 - acide folique IV ou PO
 - transfusion de CG en cas de déglobulisation rapide secondaire avec mauvaise tolérance clinique
- le traitement ambulatoire est possible en l'absence complète de signes de gravité
 - Acide folique per os, au minimum une fois par jour
 - Surveillance en consultation rapide avec l'hématologue référent, et contrôle NFS, hémoglobine, réticulocytes à 24-48h.

-
- **En cas de syndrome hémorragique ou PTI associé** (qui peut aggraver l'anémie)
- évaluer la gravité
 - cf. fiche Orphanet Urgences sur la prise en charge d'un patient atteint d'un PTI : abstention ou Ig IV ou corticoïdes : www.orpha.net
-

- **En cas de foyer infectieux associé (qui peut aggraver l'anémie) :**

Documentation microbiologique en cas d'antécédent de splénectomie, de traitement par rituximab, ou d'immunosuppresseur en cours, et traitement anti-infectieux en urgence.

- en l'absence de neutropénie (PNN > 1000/mm³) : antibiothérapie orale

- en cas de neutropénie (PNN < 1000/mm³) : antibiothérapie IV probabiliste à large spectre en association, après prélèvements microbiologiques, facteur de croissance hématopoïétique, selon AMM, à discuter avec l'hématologue référent en cas de signes de gravité.

Orientation

- initiale

▶ Où ?

- Tout service d'urgence de centre hospitalier général de proximité doit pouvoir assurer les mesures immédiates (diagnostic positif et différentiel, corticothérapie, délivrance éventuelle de produits sanguins), en lien avec le service d'hématologie spécialisé régional du CHU (contact téléphonique, décision d'un transfert secondaire éventuel).

Hospitalisation en réanimation ou à proximité en cas de risque vital ou fonctionnel immédiat

Contact téléphonique avec le service d'hématologie spécialisé du CHU qui suit habituellement le patient, ou avec le médecin coordonnateur du centre de référence,

▶ Quand ?

L'évaluation de la gravité du syndrome anémique doit être faite sans attente en urgence. En cas de signes de gravité (cas 1), le transfert vers un service d'accueil (CHG ou CHU) doit être organisé avant H1.

▶ Comment ?

Transfert en voiture particulière, ou ambulance non médicalisée le plus souvent (cas 2). Si nécessaire (cas 1, rare), appel du SAMU et transport avec un véhicule du SMUR, afin de commander des produits sanguins plus précocement.

- au décours des urgences hospitalières

▶ Où ?

- Tout service d'urgence de centre hospitalier général de proximité doit pouvoir assurer les mesures immédiates (diagnostic positif et différentiel, corticothérapie, délivrance éventuelle de produits sanguins), en lien avec le service d'hématologie spécialisé régional du CHU (contact téléphonique, décision d'un transfert secondaire éventuel).

- Hospitalisation au décours en réanimation ou à proximité en cas de risque vital ou fonctionnel immédiat.

- Sinon, le plus souvent hospitalisation en service de pédiatrie ou de médecine (hématologie ou médecine interne) pour poursuite de la corticothérapie, surveillance et transfusion éventuelles en cas d'aggravation.

- Retour à domicile parfois possible en l'absence de signes de gravité.

▶ Quand ?

L'évaluation de la gravité du syndrome anémique doit être faite sans attente en urgence.

En cas de signes de gravité (cas 1), le transfert vers un service d'accueil (CHG ou CHU) doit être organisé avant H1.

▶ Comment ?

Transfert en voiture particulière, ou ambulance non médicalisée le plus souvent (cas 2).

Si nécessaire (cas 1, rare), appel du SAMU et transport avec un véhicule du SMUR, afin de commander des produits sanguins plus précocement.

Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi

- ▶ Liste de médicaments contre-indiqués en cas de déficit en G6PD associé possible ou avéré (ethnie).
- ▶ En cas de suspicion d'AHAI médicamenteuse (rare), tout médicament nouvellement introduit doit être potentiellement suspecté et son arrêt doit être envisagé. Les médicaments les plus souvent retrouvés à l'origine de telles AHAI sont la ceftriaxone, le céfotétan, les AINS, les sulfamides, l'alpha-méthyl dopa, la lévodopa, la fludarabine.

Précautions anesthésiques

- ▶ Les produits d'anesthésie ne posent pas de problème spécifique.
- ▶ Tout acte chirurgical doit faire l'objet d'un avis pluridisciplinaire entre l'hématologue, le chirurgien et l'anesthésiste, afin d'assurer les soins spécifiques (transfusion, corticothérapie) de façon adaptée dès l'intubation et lors du geste chirurgical.
- ▶ Mesures préventives
 - En cas de déficit en G6PD associé possible ou avéré (ethnie), éviter les médicaments contre-indiqués
 - Eviction du froid en cas de MAF
 - Eviction du médicament responsable en cas d'AHAI médicamenteuse avérée.

Mesures thérapeutiques complémentaires et hospitalisation

- ▶ Règles diététiques associées à la corticothérapie à fortes doses : alimentation peu salée, peu sucrée.
- ▶ Maintien d'une bonne hydratation, à adapter à l'état cardiovasculaire, pour prévenir les conséquences rénales et/ou générales parfois majeures de l'hémolyse.

- ▶ En cas de neutropénie associée (PNN < 1000 / mm³), l'isolement du patient n'a pas d'intérêt majeur : la majorité des infections provient des germes portés par le patient lui-même (peau, bouche, tube digestif).
- ▶ En cas de PTI associé (syndrome d'Evans) : cf fiche ORPHANET www.orpha.net. Informer clairement les patients et les accompagnants, qu'ils peuvent être orientés vers un service d'onco-hématologie (maladies malignes), même si cette maladie est le plus souvent non maligne.

Don d'organes et de tissus

Dans l'état actuel des connaissances le don de certains organes et tissus est possible en fonction de l'évaluation de chaque cas (évaluation individuelle, clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis).

Pour une réponse adaptée, contactez le Centre de référence ou les Services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la biomédecine (cf. numéros)

De manière générale et dans l'état actuel des connaissances :

- **Risque de transmission de la maladie** : il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes ou de tissus ;
- **Don d'organes** : à discuter en fonction de l'évaluation clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis ;
- **Don de tissus** : sous réserve d'une évaluation individuelle, les dons de tissus (cornée, vaisseaux, valves, peau, os...) sont possibles.

Pour une réponse adaptée et individualisée, contacter le centre de référence ou les Services de Régulation et d'Appui en région (SRA)* de l'Agence de la BioMédecine (ABM) :

SRA Nord Est	0969325020
SRA Sud Est / Océan Indien	0969325030
SRA Grand Ouest	0969325080
SRA Ile de France / Centre/ Les Antilles / Guyane	0969325090

Ressources documentaires

Anémies hémolytiques auto immunes Protocole national de diagnostic et de soins - HAS octobre 2009 :
www.has-sante.fr

Maladies auto immunes et cancers. Deuxième partie : maladies auto immunes au cours des cancers et de leurs traitement : F Pasquet, M Pavic, J Ninet, A Hot - La Revue de médecine interne 35 (2014) 656-663.

Anémies hémolytiques auto immunes- Laboratoire d'Hématologie cellulaire - Faculté de médecine et CHU (Pr Marc Zandekki) Angers : hematocell.univ-angers.fr/

Perel Y, Aladjidi N, Jeanne M : Prise en charge d'une anémie hémolytique auto-immune à la phase aiguë. Arch F Ped 2006, 13: 514-7.

Petz LD: A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2004, 124: 712-6.

Aladjidi N et al: New insights into autoimmune haemolytic anemia of children: a French national observational study of 265 children. Haematologica 2011, 96: 655-63.

Michel M. Diagnostic d'une anémie hémolytique en réanimation. Réanimation 2013 ; 22 :477-89.

Warm autoimmune hemolytic anemia: advances in pathophysiology and treatment.

Michel M. Presse Med. 2014 Apr;43(4 Pt 2):e97-e104. doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.009. Epub 2014 Mar 27. Review.

Numéros en cas d'urgence

Les équipes pédiatriques ou adultes de CHG travaillent le plus souvent en réseau avec les hématologues pédiatres ou adultes ou les internistes de CHU de leur région

Enfants (0-18 ans)

- Urgences pédiatriques et réanimation pédiatrique de chaque CHG / CHU

- Centres régionaux d'hématologie pédiatrique, membres du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (centres experts)

www.cerevance.org

- **Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant CEREVANCE**

Coordonnateur : **Pr Yves PEREL, Dr Nathalie ALADJIDI - Service d'onco-hématologie pédiatrique**

CHU de Bordeaux-GH Pellegrin - Place Amélie Raba-Léon - 33076 - BORDEAUX CEDEX - FRANCE

Tel : 33 (0)5 57 82 02 61.

N° urgence 24h/24, astreinte hématologie pédiatrique 05 56 79 56 16

Adultes

- Centres de compétences d'hématologie ou de médecine interne, membres du Centre de Référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte (centres experts) : www.orpha.net

- **Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte**

Coordonnateur : **Pr Bertrand GODEAU, Dr Marc MICHEL - Service de médecine interne**

GH Henri Mondor -1 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 94010 - CRÉTEIL cedex – France

Tel : 33 (0)1 49 81 20 76 ou 74 (la nuit).

Ces recommandations ont été élaborées par :

Dr Nathalie ALADJIDI (Bordeaux), **Pr Guy LEVERGER** (Trousseau), **Dr Thierry LEBLANC** (Robert Debré), **Pr Yves PEREL** (Bordeaux), Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant CEREVANCE.

Pr Bertrand GODEAU, **Dr Marc MICHEL** (Henri Mondor), Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, **EFS Henri-Mondor**.

Dr Gilles BAGOU - SAMU-69, Lyon

Docteur Olivier Ganansia - Commission des référentiels de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU).

Dr Christophe LEROY - médecin urgentiste - Hôpital Louis Mourier 92700 – Colombes.

Avec la collaboration de :

Dr Julien NAUD - *SMUR pédiatrique de Bordeaux*, **Dr Pascal PILLET / Dr Olivier RICHER**, **Dr Olivier BRISSAUD** et **Dr Julien NAUD** du service Urgences, Réanimation, SAMU du CHU Bordeaux

Dr Hélène JULLIAN PAPOUIN - service de régulation et d'appui de l'Agence de BioMédecine (ABM)

Association de patients O'CYTO : www.o-cyto.org - contact : contact@o-cyto.org

Date de réalisation : Mai 2015