

Les anémies hémolytiques immunes associées aux médicaments

G. Canellini, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Introduction

L'hémolyse fait partie des effets secondaires liés à la prise de médicaments et comprend différentes formes : stress oxydatif envers des globules rouges (GR) fragilisés, microangiopathies thrombotiques ou anémies hémolytiques (AH) immunes. L'anémie hémolytique immune médicamenteuse (AHIM) est un événement rare (incidence annuelle estimée à 1 cas par million d'habitants) mais potentiellement sévère.

Mécanismes

Une AHIM peut se déclencher à tout moment, lors d'un traitement continu, intermittent ou lors d'une réexposition. L'immunisation ne survient en revanche pas dans les premiers 5 jours si le patient n'a pas été préalablement exposé.

Les molécules de grande taille et de structures complexe sont plus à risque de provoquer une AHIM, de même que la voie d'administration i.v ou i.m. par rapport à la voie orale ou à l'inhalation.

Bien que les mécanismes impliqués dans l'AHIM ne soient que partiellement compris, on en distingue deux principaux (cf Figure 1).

- **immuno-allergique** (plus fréquent) : Les anticorps (Ac) produits sont dépendants du médicament, c'est-à-dire qu'ils réagissent avec les GR uniquement en sa présence. Plusieurs théories expliquent l'hémolyse :
 - Formation de complexes immuns : les Ac forment des complexes immuns avec le médicament, sont absorbés à la surface des GR et activent le complément. Le patient a été préalablement sensibilisé et lors de sa réexposition au médicament, il développe une hémolyse intravasculaire sévère. Le test direct à l'antiglobuline (TDA) est positif de type C3d. L'hémolyse cesse à l'arrêt du traitement.
 - Absorption du médicament : le médicament se lie de façon covalente (haptène) à la surface du GR et induit une réponse immune. Le patient développe un hémolyse dans les 7-10 j après réexposition. L'hémolyse est extravasculaire, moins sévère et peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Le TDA est de type IgG et parfois C3d.
- **auto-immun (plus rare)** : le médicament induit la production d'auto-anticorps dirigés contre des protéines de la membrane du GR et non contre le médicament lui-même, par un mécanisme de mimétisme moléculaire ou de stimulation non spécifique du système immunitaire. Ces anticorps sont indépendants de la présence du médicament. Cette AHIM d'installation progressive, ne peut être distinguée de l'AH auto-immune classique puisque ces anticorps ont la même propriété et le même comportement que les autoanticorps chauds ou froids et que leur synthèse persiste même après arrêt du médicament.

Devant la suspicion d'AHIM, en plus du bilan d'hémolyse habituel (hémoglobine, réticulocytes, LDH, bilirubine totale et directe, haptoglobine), une recherche d'anticorps irréguliers (RAI) et un TDA sont pratiqués.

Classiquement la RAI est négative ou positive de façon aspécifique. Parfois l'image est celle d'autoanticorps chauds/froids ou d'anticorps dirigés contre une spécificité de groupe sanguin (anti-Rh, anti-I, anti-Lu, etc.). Le TDA est positif de spécificité C3d voire IgG. L'AHIM se distingue de l'hémolyse auto-immune en raison de la positivité transitoire de la RAI et d'une élution négative.

Des tests spécialisés, effectués sur des échantillons prélevés précocement pendant l'hémolyse (certains Ac disparaissant rapidement), qui démontrent la présence d'Ac dépendants du médicament ou de son métabolite dans le sérum du patient, permettent de confirmer le diagnostic. Ces analyses ne sont pas systématiquement réalisées en pratique courante car seuls quelques laboratoires à l'étranger les pratiquent.

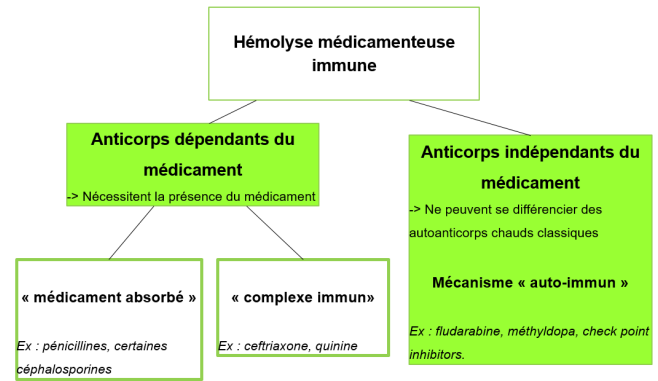


Figure 1 : Mécanismes des anémies hémolytiques immunes médicamenteuses

Traitement

L'évolution clinique est favorable dans les 1-2 semaines après l'arrêt du médicament. Dans les cas sévères, des transfusions sont nécessaires (50% des cas), conjointement à l'administration de stéroïdes (85% des cas), bien que sans évidence solide dans la littérature. En cas d'insuffisance rénale, le recours à la dialyse est parfois nécessaire. Une anticoagulation prophylactique est recommandée pendant l'hémolyse.

Pour les médicaments dont le mécanisme est auto-immun, l'hémolyse se poursuit après l'arrêt du médicament et le traitement est celui de l'AH auto-immune classique. Un traitement précoce et agressif est nécessaire en cas d'AH secondaire aux inhibiteurs des check points, dont le tableau est habituellement sévère.

Conclusion

Le diagnostic d'AHIM reste difficile en raison d'une similitude avec les hémolyse auto-immunes et de la sensibilité variable des tests diagnostiques. L'AHIM peut être confondu avec une AH auto-immune ou une réaction transfusionnelle. Seule la temporalité et/ou la rémission après arrêt du traitement permet d'orienter vers ce diagnostic.

Face à une hémolyse d'installation récente et brutale, une origine médicamenteuse doit toujours être évoquée. Le médicament récemment introduit est à considérer comme potentiellement en cause et son arrêt envisagé. Une AHIM suspecte ou avérée, est à déclarer en pharmacovigilance.

Littérature

- [1] Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematology* 2014; 30:66–79.
- [2] Maquet J et al. Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia: Detection of New Signals and Risk Assessment in a Nationwide Cohort. Study. *Blood Adv*. 2023. doi: 10.1182/bloodadvances.2023009801.

Personne de contact

Dre Giorgia Canellini

giorgia.canellini@hopitalvs.ch

L'hémolyse médicamenteuse peut être confondue avec une hémolyse auto-immune ou une réaction transfusionnelle.

Face à une hémolyse d'installation récente et brutale, une origine médicamenteuse doit toujours être envisagée.

Médicaments impliqués

A ce jour, plus de 130 médicaments ont été mis en cause dans la survenue de l'AHIM, en se basant principalement sur leur association temporelle avec l'hémolyse sans recours systématique à une confirmation sérologique. L'épidémiologie de l'AHIM change en fonction de l'évolution des traitements et des habitudes régionales. Les classes thérapeutiques les plus souvent incriminées sont celles des antibiotiques (pénicilline, céphalosporines, pipéracilline), des anti-inflammatoires (diclofénac), des immunosuppresseurs et des anti-cancéreux (oxaliplatine). De nouveaux agents utilisés en oncologie, comme les thérapies ciblées ou les inhibiteurs des check points (nivolumab, pembrolizumab, etc.), ont été responsables d'hémolyse auto-immune secondaire parfois fulminante.

Diagnostic

En pratique, le diagnostic d'AHIM reste un diagnostic d'élimination. Il n'y a pas de signes spécifiques. Les symptômes peuvent varier en fonction du mécanisme impliqué. Certaines formes peuvent s'avérer légères ou passer inaperçues tandis que d'autres peuvent être fatales. Le diagnostic est fortement suspecté devant une hémolyse intravasculaire précoce et brutale, mal tolérée (fièvre, frissons, insuffisance rénale, voir choc), de régression rapide à l'arrêt du médicament.