



HAL
open science

Utilisation des immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses au cours des anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte : série rétrospective multicentrique de 34 cas

Maud Sair

► **To cite this version:**

Maud Sair. Utilisation des immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses au cours des anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte : série rétrospective multicentrique de 34 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03889535

HAL Id: dumas-03889535

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03889535v1>

Submitted on 8 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Utilisation des immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses au cours des
anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte : série rétrospective
multicentrique de 34 cas**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 4 Novembre 2022

Par Madame Maud SAIR

Née le 6 octobre 1992 à La Garenne-Colombes (92)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MEDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas

Président

Monsieur le Professeur EBBO Mikaël

Directeur

Monsieur le Professeur MICHEL Marc

Assesseur

Madame le Docteur CERUTTI Diane

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Utilisation des immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses au cours des
anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte : série rétrospective
multicentrique de 34 cas**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 4 Novembre 2022

Par Madame Maud SAIR

Née le 6 octobre 1992 à La Garenne-Colombes (92)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MEDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas

Président

Monsieur le Professeur EBBO Mikaël

Directeur

Monsieur le Professeur MICHEL Marc

Assesseur

Madame le Docteur CERUTTI Diane

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVIN Robert
	ALDIGHERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		ENJALBERT Alain
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAUGERE Gérard
	AZORIN Jean-Michel		FAVRE Roger
	BAILLE Yves		FIECHI Marius
	BARDOT Jacques		FARNARIER Georges
	BARDOT André		FIGARELLA Jacques
	BERARD Pierre		FONTES Michel
	BERGOIN Maurice		FRANCES Yves
	BERLAND Yvon		FRANCOIS Georges
	BERNARD Dominique		FUENTES Pierre
	BERNARD Jean-Louis		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Paul		GALINIER Louis
	BERNARD Pierre-Marie		GALLAIS Hervé
	BERTRAND Edmond		GAMERRE Marc
	BISSET Jean-Pierre		GARCIN Michel
	BLANC Bernard		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Jean-Louis		GAUTHIER André
	BOLLINI Gérard		GERARD Raymond
	BONGRAND Pierre		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONNEAU Henri		GIUDICELLI Sébastien
	BONNOIT Jean		GOUDARD Alain
	BORY Michel		GOUIN François
	BOTTA Alain		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUBLI Léon		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		GUYS Jean-Michel
	BOUYALA Jean-Marie		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BREMOND Georges		HASSOUN Jacques
	BRICOT René		HEIM Marc
	BRUNET Christian		HOUEL Jean
	BUREAU Henri		HUGUET Jean-François
	CAMBOULIVES Jean		JAQUET Philippe
	CANNONI Maurice		JAMMES Yves
	CARTOUZOU Guy		JOUVE Paulette
	CAU Pierre		JUHAN Claude
	CHABOT Jean-Michel		JUIN Pierre
	CHAMLIAN Albert		KAPHAN Gérard
	CHARPIN Denis		KASBARIAN Michel
	CHARREL Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHAUVEL Patrick		LACHARD Jean
	CHOUX Maurice		LAFFARGUE Pierre
	CIANFARANI François		LAUGIER René
	CLAVERIE Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CLEMENT Robert		LEGRE Régis
	COMBALBERT André		LEVY Samuel
	CONTE-DEVOLX Bernard		LOUCHET Edmond
	CORRIOL Jacques		LOUIS René
	COULANGE Christian		LUCIANI Jean-Marie
	CURVALE Georges		MAGALON Guy
	DALMAS Henri		MAGNAN Jacques
	DE MICO Philippe		MALLAN- MANCINI Josette

PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain

MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc

UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHIARONI Jacques
<i>ALBANESE Jacques Surnombre</i>	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGÉON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
	GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUY'S Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUBE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikael	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINIZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO Bernard	ROMANET Pauline
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SABATIER Renaud
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SARI-MINODIER Irène
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SECQ Véronique
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SOLER Raphael
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TOGA Isabelle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE
MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALI PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES
UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH) *Surnombre*
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
 FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
 CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
 JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)
 SOLER Raphael (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION

4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE 4703I

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

PHYSIOLOGIE 4402

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE,
PSYCHOLOGIE SOCIALE**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE;
ADDICTOLOGIE 4804**

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Merci aux membres du jury :

Merci au **Professeur Nicolas SCHLEINITZ** de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre bienveillance et pour vos enseignements. Merci de m'accueillir dans votre service.

Merci à mon directeur de thèse, **le Professeur Mikael EBBO**, de m'avoir encadrée et accompagnée dans ce projet. Merci pour tes remarques pertinentes, tes conseils et ta bonne humeur.

Merci au **Professeur Marc MICHEL** pour la confiance accordée et pour votre précieuse expertise dans ce travail. C'est un honneur pour moi de vous compter parmi ce jury.

Merci au **Docteur Diane CERUTTI** de m'avoir accompagnée avec tant de gentillesse lors de mon début d'internat. J'admire particulièrement ta rigueur, ton humilité et ton engagement pour tes patients et ton équipe.

Merci à mes formidables parents,

A **maman** qui donne sans cesse de sa personne et de son temps.

A **papa** qui m'a montré que rien n'est impossible.

Merci de répondre toujours présents et pour votre soutien sans limite.

Merci à mon prodigieux frère **Alexis**. A ta gentillesse, ta sensibilité et ton esprit affûté.

A **Mathilde**, rochelaise dans l'âme. Une très belle rencontre, tu es rayonnante.

Merci à mes grands-parents, à mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines. Merci d'avoir contribué à m'offrir une enfance heureuse.

Merci aux meilleurs des copains, qui ont fait de l'externat une période si réjouissante. Notamment :

Merci à la radieuse **lolo**. Une page se tourne et c'est le début d'un nouveau chapitre. Des prémices en cours de MPI, à cette aventure Marseillaise, en passant par les bancs de Bichat, tu auras été ma plus fidèle acolyte. L'aventure aura été plus désopilante grâce à toi. Merci pour les heures passées à discuter de la vie. Reste la douce rêveuse que tu es. Wapiti.

Merci à **Eleonore**, pour ta capacité à constamment nous faire rire. A tes innombrables mésaventures, toujours cocasses. Et, surtout, merci pour ta capacité d'écoute, ta sagesse et ton infinie douceur. Merci, tout simplement, d'être l'amie dont on a besoin.

Merci à **Nora**, la plus bella des papaya. Tu vois le meilleur en chacun et tu fais sans cesse preuve d'abnégation. Merci pour ta bonté et ton grain de folie. Merci pour ta porte, toujours ouverte, et tes brunchs revigorants. Merci de m'emmener jusqu'au bout de la nuit.

Merci à **Louise**, persévérante et résolue. Merci pour ton extraordinaire générosité. A ton sens inouï de la famille et de l'amitié et à ton souci de l'autre. Merci de m'avoir accueillie, à Bernay ou à l'île d'Yeu.

Merci à **Jérémie** aka Jeminem. Merci d'avoir été mon fidèle compagnon, plus ou moins bougon, lors des trajets en métro. Merci pour ton énergie, ta finesse d'esprit et ta culture débordante. Merci pour tes remarques avisées, que nous ne sommes pas toujours prêts à entendre, mais qui ont le don de nous faire grandir.

Merci à **Anna Clara**, ma sweetie pie. A ton entrain et à ton amour de l'aventure. Merci pour ta gaité permanente et ton humanisme.

Merci à **Camille**, reine des apéros. Aux nuits barcelonnaises et à el diablo. Une pensée pour les communions qui finissent mal.

Merci à **Lorraine** pour ta curiosité permanente et ton ouverture d'esprit. Aux réveils à coup de mégaphone.

Merci à **Clémoule**, toujours maître d'elle-même. Merci pour ta tranquillité permanente, qui a fait de toi la meilleure des binômes. Big up à **Etienne**, merci de m'avoir accueillie et nourrie, inlassablement.

Merci à **Clara** pour ton sourire lumineux et ta force de caractère. Tu es d'une maturité saisissante. Merci pour ton écoute et pour tes conseils, toujours emplis de sagesse.

Merci à **Clochi**. Le temps passe mais les souvenirs restent. A ton investissement et à ton combat pour les causes qui te semblent juste. Merci pour ta générosité et ta vivacité.

Merci à **Vicky**. Grace à toi ce sont les dimanches aux Goudes et les balades en pointus. Merci d'avoir choisi le soleil de Marseille.

Merci à **Yves**. Il est bien loin le temps des Byefore et de la love room. Merci pour ta précieuse aide dans ce projet.

Merci aux copains de ce fantastique premier semestre à Cléclé. Et notamment :

Merci à l'extraordinaire **Julie**, mon phare. Merci pour ta spontanéité et tes pitreries. Merci infiniment pour ton soutien infaillible. Je resterai toujours admirative de ton optimisme à toute épreuve, de ton impartialité et surtout, de tes idéaux. Cœur jaune.

Merci à **Nicolas**, El professor. Tu es incroyable de patience. Je n'aurais pu rêver meilleur partenaire pour ce début d'internat. Merci d'être toujours disponible et de bonne humeur. Le monde de la nutrition a bien de la chance de t'avoir dans ses rangs.

Merci à **Marion**, l'épicurienne. A ton rire espiègle et si communicatif. A ta détermination lorsque que tu as une idée en tête, rien ne pourrait t'arrêter. Aux esprits qui s'emparent de toi quand résonne la voix d'Aya.

Merci à **Capucine** la rayonnante et reine de la piste de danse. Pour ton rire éclatant et ta joie de vivre. Pour ta touchante sensibilité et ton grand cœur.

Merci à **Céline**, personnalité lumineuse. A ta faculté de toujours dire oui et de croquer la vie à pleine dent. A ta connaissance du vent et à ton attachement pour l'océan. Merci pour ces premiers pas en dériveur.

Merci à **Célie**, à ton formidable sens de l'humour et à ton cynisme. A ton bon sens et à ton extraordinaire capacité d'écoute.

Merci à **Kristel**, reine de la scène nocturne marseillaise. Tu es un exemple d'empathie et d'altruisme. Merci à **Yann**, que je ne vois plus mais sans qui ce semestre n'aurait pas été le même. Roi de la magouille et bledard dans l'âme. Merci de nous avoir autant divertis.

Merci à **Rico**, pour tous ces repas réconfortants et d'avoir été la mascotte de nos soirées.

A la team IHU :

Philou, esprit brillant et réfléchi, qui n'en reste pas moins empli d'humilité. Merci de nous avoir épaulé et guidé, nous jeunes padawan, dans le monde de l'infectiologie. A ton inébranlable sens de l'humour. **Charlotte**, je retiendrai surtout ton amour éperdu pour l'hématologie, ton incroyable humanité et ta sensibilité, cachés sous cette carapace.

Merci infiniment à tous les deux, pour votre précieux soutien lors de ce stage.

Merci à **Rachele**. On se sera jetée dans le grand bain ensemble. Merci pour ton sens de la dérision. Merci à toi et à **Ben** pour les apéros coinches, et les Daïquiri. Revenez nous vite.

Merci à **Sarah** pour ton entrain et ta motivation. Merci pour ta curiosité et l'intérêt que tu portes aux autres.

Merci à **Aurélien** pour les pauses café et les balades en Kayak. A ton humour d'un gout souvent douteux.

Merci à **Morgane** et **Sophie**, pour votre rigueur. Merci d'avoir pris soin de nous.

A l'équipe de dermatologie :

Merci à **Dorian**, pour tes plaisanteries et ton hospitalité.

Merci à **Julie** pour ta fibre pâtissière, ton grand cœur et ta convivialité.

Merci à **Mathilde**, amoureuse de la dermatologie, pour ta pédagogie et ta gaité.

Merci à **Aurianne**, voisine de bureau. Tu es d'une élégance naturelle.

A la team de Médecine Interne Timone :

Merci à ma petite **Charlotte**. Mes souvenirs d'internat resteront indissociés de ta personne. Tu auras été un pilier. J'admire ta droiture, ton dévouement pour les patients et ta façon de te battre, toujours, pour les causes qui te sont chères. Merci de toujours répondre présente aux apéros impromptus. Merci à **Anne**, à ta délicatesse et à ton ouverture d'esprit. Merci pour ton impressionnante empathie. Merci à **Victoria**, pour ton calme. Pour ton exaltation à défendre tes opinions et tes valeurs. Merci à **Agathe**, corse malgré toi. Merci pour le citronnier, prunelle de mes yeux. Il se porte comme un charme.

A la fine équipe de neurologie. Merci d'avoir rendu cette période de couvre-feu infiniment plus chouette. Vous êtes tous épatants.

Merci à **Fred**, qui flaire comme personne les bons placements. Tu restes le roi incontesté de la blague. A ton empathie et à ta capacité à te remettre en question, pour toujours progresser. Merci à **Zé**, fière ambassadrice du Nord et constamment partante pour les apéros. Tu es solaire. Merci pour ta jovialité permanente. Dédicace à ton ptosis et tes sacrées histoires de souris. Merci à **Arthur**, le passionné. Tu es effarant de connaissances. Merci pour ton entrain. Merci de nous avoir reçu comme des rois à Montpellier. A ton mariage et tes futurs enfants. On a hâte. Merci à **Tanguy**, toujours serviable et enthousiaste. Merci à **Virginie** d'avoir relevé le niveau parmi tant de plaisantins. A ta sérénité, ta douceur et ta bienveillance. Tu es impressionnante de maîtrise. Merci aux géniaux chefs, **Ludivine**, **Giovanni** et **Etienne**.

A l'équipe de réanimation de la Timone :

Merci à mes co-internes. Avec vous, ce stage a eu des airs de vacances. Merci aux chefs, modèles de bienveillance. Notamment, merci à l'incroyable **Audrey** pour ta patience infinie et ta confiance, merci à **Charlotte C**, la classe en toute circonstance, merci à **Fouad** pour ton humour pince sans rire, merci à **Julien** pour ton humanité et merci à **Emi** pour ton oreille attentive. Merci à l'équipe paramédicale, pour ventre sens de la bringue et votre travail rigoureux.

A la team de Néphrologie :

Merci à **Flora** de nous avoir pris sous son aile. Tu es gracieuse en toutes circonstances. Merci à **Julie**, la mélomane et reine incontestée du blind-test. Merci pour ta disponibilité, pour ta précieuse aide. Merci infiniment de nous avoir épauler. Merci à **Guillaume**, pour ta quiétude. Merci pour tes attentions et les collations délivrées à toute heure de la journée. Merci à **Noémie** pour tes enseignements et ta patience. Merci pour ta générosité. Merci de veiller au bien-être de chacun des membres de ton équipe. Merci à **Solène** pour ta candeur et ton implication. Merci à l'équipe paramédicale et notamment à **Timi**, à **Anaëlle** et à **Alyssa**.

A la team de Médecine interne Conception :

Merci à **Sandrine**, modèle de bonté et de compréhension.

Merci à **Romain**, espiègle et clairvoyant. Merci pour ta bonne humeur, constante.

Merci à **Ugo**, jukebox du bureau médical. A ton jargon si caractéristique. Merci pour ton enjouement permanent.

Merci à **Chloé**, pour ta douceur et ton sens de la réception.

Merci à **Raphael** et sa curiosité débordante. Merci pour ton esprit vif et tes remarques pertinentes.

Merci à la merveilleuse équipe paramédicale. Vous êtes sensationnels. Merci de nous avoir choyé.

Aux chefs de Médecine interne :

Et notamment, au Pr Harlé, au Pr Durand, au Pr Kaplanski, à Benoit, à Diane R, à Antoine, à Laure, à Karin et à Rodolphe : merci de m'avoir tant appris.

Et aussi :

Merci à **Emo**, la brillante. Merci pour ton franc-parler que j'apprécie tant. Tache de ne pas m'oublier quand tu résideras à l'hôtel Villeroy. Big up à Bob.

Merci à **Hugo et Louise** pour votre optimisme si rafraîchissant, votre sens de la fête et de l'hospitalité.

Merci à **Hélène et Gérard**, à **Svetlana** et **Serge**, pour votre accueil et votre bienveillance.

Et enfin, merci à **Thomas**. Pour ton incroyable gentillesse et ta simplicité désarmante. Pour ton admirable éthique de travail. Merci de toujours me surprendre. Merci de m'apporter la sérénité.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	3
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	4
TRAVAIL DE THESE	5
I. INTRODUCTION	5
1. Epidémiologie.....	5
2. Classification des anémies hémolytiques auto-immunes	5
3. Physiopathologie	6
a. AHAI à anticorps chauds.....	7
b. AHAI à anticorps froids.....	8
4. Diagnostic des anémies hémolytiques auto-immunes.....	10
a. Tableau clinique.....	10
b. Tableau biologique	10
5. Prise en charge thérapeutique	12
a. Traitements symptomatiques	12
b. Traitements spécifiques	13
1) AHAI à anticorps chauds.....	13
▪ Formes primaires.....	13
▪ Formes secondaires	14
Traitement d'urgence	14
2) AHAI à anticorps froids.....	15
▪ Maladie des agglutinines froides.....	15
▪ Traitement d'urgence	16
▪ Autres formes d'AHAI à anticorps froids	16
3) AHAI mixte.....	16

c.	Les immunoglobulines intra-veineuses	17
6.	Evolution de la maladie	20
7.	Justification de l'étude	20
II.	MATERIEL ET METHODES	22
1.	Design de l'étude.....	22
2.	Sélection des patients	22
3.	Données recueillies et définitions	22
4.	Critères de jugement	24
5.	Méthodes statistiques	24
III.	RESULTATS.....	25
1.	Sélection de la population.....	25
2.	Caractéristiques de la population.....	27
3.	Résultats des critères de jugement	33
a.	Efficacité des immunoglobulines intra-veineuses.....	33
1)	Selon le statut de réponse (ORR)	35
2)	Analyses de régression, modèle logistique à J7	36
▪	Analyse univariée.....	36
▪	Analyse multivariée	37
b.	Tolérance des immunoglobulines intra-veineuses.....	39
IV.	DISCUSSION	40
V.	CONCLUSION	46
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	47
	ANNEXES	52

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac : Anticorps

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

AZA : Azathioprine

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

CTC : Corticothérapie

EPO : Erythropoïétine

Fc : Fragment constant des immunoglobulines

F(ab')₂ : Région variable des immunoglobulines

GR : Globule rouge

IgIV : Immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

MAF : Maladie des agglutinines froides

RTX : Rituximab

TDA : Test de Coombs érythrocytaire ou test direct à l'anti-globuline

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Liste des figures

Figure 1 – Physiopathologie des AHAI

Figure 2 – Mécanismes d'action des IgIV

Figure 3 – Charte de flux

Figure 4 – Evolution dans le temps du statut de réponse, après IgIV

Liste des tableaux

Tableau 1 – Caractéristiques de la population

Tableau 2 – Caractéristiques des patients (suite) : Caractéristiques biologiques au diagnostic

Tableau 3 – Caractéristiques des patients (suite) : Prise en charge de l'AHAI

Tableau 4 – Caractéristiques des patients (suite) : Traitement par IgIV

Tableau 5 – Caractéristiques de la population selon le statut de réponse (ORR)

Tableau 6 – Analyse univariée des facteurs associés à une réponse à J7

Tableau 7 – Analyse multivariée brute des facteurs associés à une réponse à J7

Tableau 8 – Analyse multivariée finale des facteurs associés à une réponse à J7

TRAVAIL DE THESE

I. INTRODUCTION

Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) de l'adulte constituent un groupe de pathologies rares et hétérogènes. Elles sont définies par la destruction accélérée des globules rouges via la présence d'auto-anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes de la membrane érythrocytaire.

L'AHAI se manifeste, dans la majorité des cas, par une cytopénie auto-immune isolée, mais elle peut également s'associer, de façon simultanée ou différée, à une autre cytopénie auto-immune (thrombopénie et/ou neutropénie). On parle alors de syndrome d'Evans.

Les AHAI sont associées à une morbidité et à une mortalité significative, faisant de leur prise en charge thérapeutique un réel enjeu.

1. Epidémiologie

L'AHAI peut survenir aussi bien dans l'enfance qu'à l'âge adulte. Le taux d'incidence en France des AHAI, enfants et adultes inclus, est de 2,44 pour 100 000 personnes-années. L'âge médian au diagnostic est de 69,5 ans. Il est à noter que le taux d'incidence est dix fois plus élevé chez les personnes âgées de plus de 75 ans que chez les personnes âgées de moins de 50 ans. Les femmes sont plus souvent atteintes puisqu'elles représentent 55,6% des patients (1).

2. Classification des anémies hémolytiques auto-immunes

On classe les anémies hémolytiques auto-immunes selon la spécificité et l'optimum thermique de l'anticorps (Ac). On distingue ainsi les AHAI à anticorps chauds et les AHAI à anticorps froids. Dans de rares cas, l'AHAI est dite mixte. Enfin, de façon plus exceptionnelle, il existe des hémoglobinuries paroxystiques *a frigore*.

Les anémies à anticorps « chauds » sont le type d'AHAI le plus fréquent et représentent environ 60 à 70% des AHAI de l'adulte. Les anémies à anticorps « froids » représentent, quant à elles, environ 25 à 30% des AHAI. Les AHAI mixtes et les hémoglobinuries paroxystiques *a*

frigore représentent respectivement environ 5% et 1% des AHAI (2,3). Les hémoglobinuries paroxystiques *a frigore* surviennent quasiment exclusivement chez l'enfant et ne seront pas abordées ici.

Outre la distinction basée sur les caractéristiques immuno-chimiques de l'anticorps, on peut également classer les AHAI selon leur caractère « idiopathique » (primaire) ou secondaire, lorsqu'il existe une condition sous-jacente ayant pu entraîner une dysrégulation immunitaire. Par conséquent, un bilan minimal doit être réalisé devant toute AHAI afin de rechercher une pathologie sous-jacente.

L'AHAI à anticorps chauds est secondaire dans plus de la moitié des cas (environ 50-60% des cas). Le bilan étiologique peut mettre en évidence une autre pathologie auto-immune (essentiellement le lupus systémique), une hémopathie lymphoïde, un cancer solide, un déficit immunitaire primitif, une infection ou encore un traitement inducteur (4,5).

Dans le cas des AHAI à anticorps froids, on distingue d'une part les formes secondaires, et d'autre part la maladie des agglutinines froides (MAF). Parmi les formes secondaires, on note les cas associés à des infections bactériennes ou virales (essentiellement à *Mycoplasma pneumoniae* ou au virus Epstein-Barr) et qui surviennent surtout chez l'enfant et l'adulte jeune. Dans ces situations, l'AHAI est volontiers d'évolution aiguë et transitoire. Il existe également des formes secondaires à des hémopathies lymphoïdes, à des cancers solides ou à des maladies auto-immunes (lupus systémique par exemple). La MAF survient essentiellement chez le sujet de plus de 50 ans et est d'évolution chronique. La MAF a longtemps été considérée comme une forme primaire d'AHAI à anticorps froids. On sait désormais que la MAF est associée à une gammopathie monoclonale de type IgM kappa dans 90% des cas et qu'elle s'apparente à une hémopathie lymphoïde B de bas grade (6,7).

3. Physiopathologie

L'AHAI est une maladie très hétérogène du fait des multiples mécanismes immunologiques impliqués. En plus des anticorps, de la réaction de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et du complément, d'autres processus sont impliqués. Il semble exister une activité accrue des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, des cellules tueuses naturelles (lymphocytes NK) et des macrophages activés. On peut aussi remarquer une

altération de la fonction des lymphocytes régulateurs T CD4+ ainsi qu'un déséquilibre cytokinique. La moelle osseuse et sa capacité à compenser l'anémie hémolytique joue également un rôle central.

Les mécanismes responsables de la rupture de la tolérance du soi sont encore mal connus (5,8,9).

a. AHAI à anticorps chauds

Dans les anémies hémolytiques à anticorps chauds, l'auto-anticorps peut être mono ou pan-spécifique. Il est le plus souvent de type IgG et dirigé contre des antigènes fréquents (antigènes du système Rhésus par exemple).

Les globules rouges (GR) sont opsonisés par les IgG. Les IgG interagissent ensuite avec les récepteurs au fragment constant (Fc) des IgG (FcγR) qui sont exprimés, entre autres, à la surface des cellules du système phagocytaire mononucléé. Ces cellules sont essentiellement des macrophages situés dans la rate. Dans près de la moitié des cas, notamment lorsque l'IgG est présente à de forts taux ou si les sous-classes IgG1 ou IgG3 sont prévalentes, le complément est activé via sa voie classique. Cette activation du complément est majoritairement incomplète, puisqu'il existe des protéines régulatrices, telles que CD55 et CD59, à la surface des GR. Elles bloquent la cascade du complément au niveau de C3. Des cellules du système phagocytaire mononucléé, représentées essentiellement par les macrophages du foie, possèdent des récepteurs à la fraction C3b du complément. Ceci a pour effet de potentialiser l'hémolyse intra-tissulaire. De façon moins fréquente, la cascade du complément peut être activée jusqu'à la formation d'un complexe d'attaque membranaire (C5b9), ce qui engendre une hémolyse intra-vasculaire.

La pathogénie des AHAI à anticorps chauds implique également les lymphocytes T. Le récepteur CTLA-4 (Antigène-4 associé au lymphocyte T cytotoxique) est un point de contrôle immunitaire permettant de modérer la réponse immunitaire. Le polymorphisme du gène CTLA-4 peut conférer une prédisposition aux troubles immunologiques, dont les AHAI à anticorps chauds.

La voie de signalisation de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (*programmed cell death protein 1*, PD-1) est un autre point de contrôle de la tolérance immunitaire.

L'inhibition pharmacologique de PD-1 entraîne un risque accru de cytopénies auto-immunes (5,10,11).

b. AHAI à anticorps froids

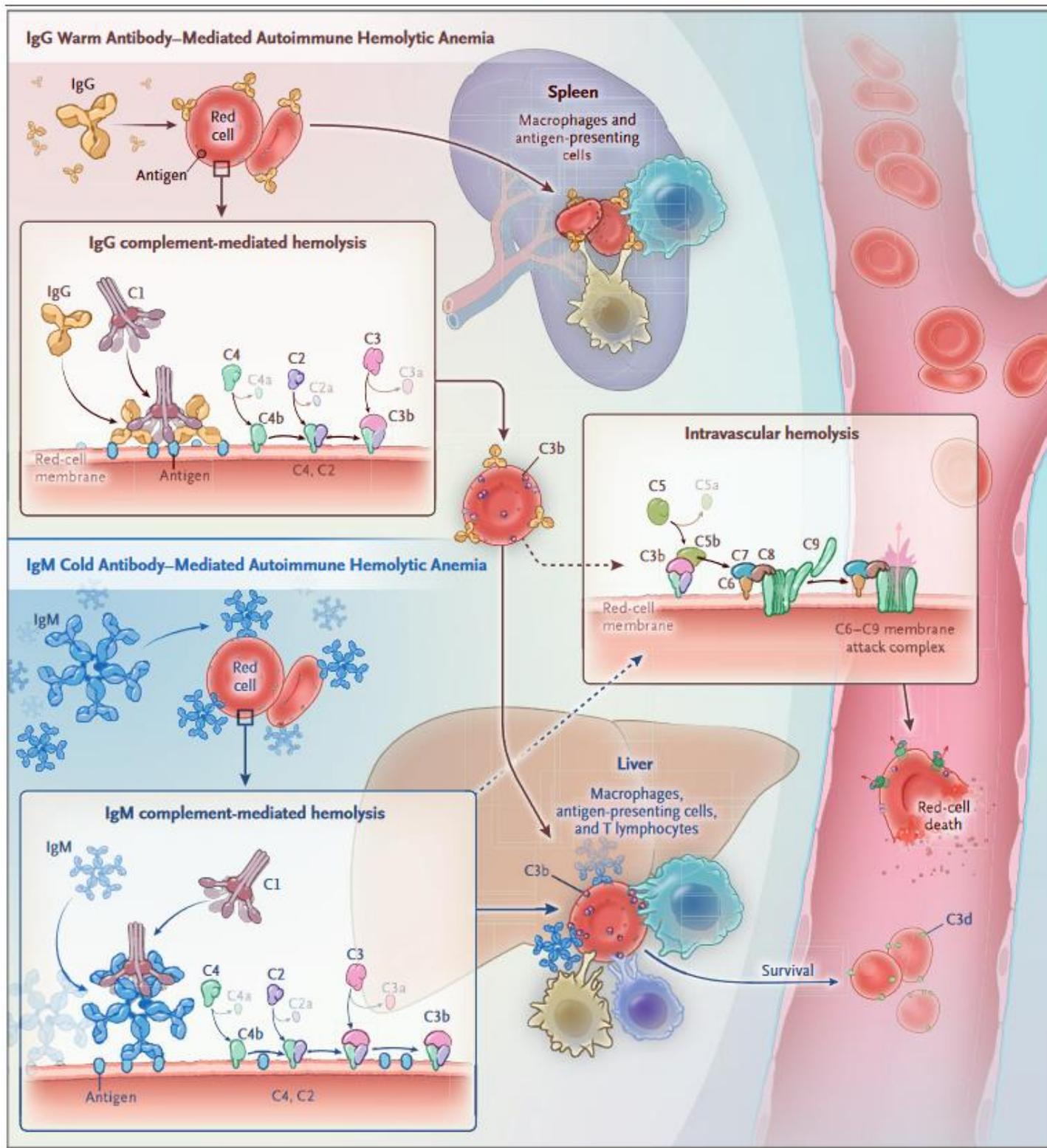
Les AHAI à anticorps froids sont, quant à elles, surtout médiées par le complément. L'auto-anticorps est le plus souvent une IgM. Elle peut être polyclonale, typiquement dans les infections, ou monoclonale, dans la maladie des agglutinines froides.

Dans les MAF, l'IgM est le plus souvent de monotypie kappa. Elle est produite par un lymphocyte B, généralement au stade lympho-plasmocytaire et plus rarement au stade plasmocytaire. Elle est essentiellement dirigée contre les antigènes I ou i à la surface des globules rouges. La chaîne lourde de cette IgM est codée par le gène IGVH4-34 (*Immunoglobulin variable heavy chain*) dans 85% des cas, ce qui suggère que la séquence d'acides aminés joue un rôle prépondérant dans la reconnaissance de l'antigène.

L'IgM est un puissant activateur du complément. Elle se fixe aux globules rouges essentiellement dans les zones acrales, exposées au froid. La liaison de l'IgM kappa à l'antigène engendre une fixation du complexe C1 et entraîne une activation du complément via sa voie classique. La cascade permet la formation de C3b. Lorsque le GR est exposé à de plus chaudes températures, par exemple au niveau de la circulation centrale, l'IgM se détache mais la fixation du C3b perdure. Le GR opsonisé par le C3b est ensuite phagocyté par les macrophages du foie et est responsable d'une anémie hémolytique intra-tissulaire, majoritaire. Dans une moindre mesure, l'activation du complément se poursuit au-delà du C3b, jusqu'à la formation du complexe d'attaque membranaire, responsable d'une anémie hémolytique intra-vasculaire (3,6,12).

Figure 1 – Physiopathologie des AHAI

Berentsen, S. & Barcellini, W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *N Engl J Med* **385**, 1407–1419 (2021).



4. Diagnostic des anémies hémolytiques auto-immunes

a. Tableau clinique

La présentation clinique des AHAI est très hétérogène. Dans certains cas, l'anémie peut être compensée ou d'intensité modérée, et les patients sont asymptomatiques.

Dans d'autres cas, le syndrome anémique peut être important, de présentation aiguë et brutale, et peut mettre en jeu le pronostic vital. Le tableau clinique est notamment déterminé d'une part par le type d'hémolyse (intravasculaire et/ou extravasculaire) qui dépend de l'isotype de l'anticorps, de son amplitude thermique et de sa capacité à activer le complément, et d'autre part par l'aptitude de la moelle à répondre efficacement et à produire des érythroblastes (11,13).

Les AHAI à anticorps froids peuvent également présenter des symptômes cutanés, paroxystiques, induits par le froid, tels que le phénomène de Raynaud, le livedo reticularis, l'acrocyanose ou encore la nécrose cutanée (6).

Les AHAI sont associées à un risque accru de thrombose. Les complications thrombotiques concernent entre 11 et 20% des patients (13,14). Il s'agit essentiellement de thromboses veineuses profondes, compliquées ou non d'embolie pulmonaire. Dans de plus rares cas, il s'agit de thromboses veineuses intéressant des territoires atypiques ou de thromboses artérielles. Le risque thrombotique est corrélé au degré d'hémolyse (15). Les thromboses peuvent survenir quel que soit le type d'AHAI mais sont plus fréquentes en cas d'AHAI à « anticorps chauds » (5,16).

b. Tableau biologique

Biologiquement, il existe une anémie d'intensité variable, le plus souvent macrocytaire et régénérative. A cette anémie, s'associe la présence de stigmates d'hémolyse : diminution de l'haptoglobine, élévation de la lactate déshydrogénase et de la bilirubine libre.

Le frottis sanguin peut mettre en évidence des éléments évocateurs du diagnostic d'AHAI, telle qu'une polychromatophilie ou une anisocytose, qui sont les témoins de la réticulocytose. Il peut également montrer la présence de sphérocytes, qui ne sont néanmoins pas spécifique des AHAI, et qui témoignent d'une phagocytose incomplète des globules rouges par les macrophages spléniques. Dans les AHAI à anticorps froid, le frottis peut mettre en

évidence des hématies agglutinées. Le frottis sanguin permet également de suspecter ou d'infirmier des diagnostics différentiels (11,15).

La nature auto-immune de l'anémie est confirmée par la positivité du test de Coombs direct, aussi dénommé test direct à l'anti-globuline (TDA). Un test positif montre la présence d'immunoglobulines, de complément ou des deux à la surface des érythrocytes. Un TDA positif polyspécifique doit être suivi d'un TDA monospécifique qui identifiera la classe d'immunoglobulines ou la fraction du complément liée au globule rouge. Les résultats du TDA permettent de classer l'AHAI en fonction de l'isotype et des caractéristiques thermiques de l'auto-anticorps.

En cas d'AHAI à anticorps chauds, le TDA est positif pour une immunoglobuline (IgG le plus souvent), pour une immunoglobuline et le complément ou, plus rarement, seulement pour le complément (en l'absence d'agglutinines froides) (11). En cas d'AHAI à anticorps chauds, l'IgG est le plus souvent polyclonale avec un optimum thermique à +37°C (10).

En cas d'AHAI à anticorps froids, le TDA est souvent isolément positif pour le complément (C3d). L'IgM est un puissant activateur du complément et laisse les érythrocytes recouverts de C3. Elle échappe souvent à la détection car elle peut se détacher du globule rouge. Néanmoins, bien qu'il soit souvent négatif pour les immunoglobulines, le TDA peut retrouver une faible positivité pour les IgG pouvant atteindre 20% des cas (17). La présence d'agglutinines froides avec un seuil significatif, supérieur à 1/64, confirme le diagnostic. L'agglutinine froide est un anticorps, le plus souvent une IgM kappa, dont l'optimum thermique est à +4°C (3,10,15).

Les AHAI mixtes présentent d'une part les caractéristiques des AHAI à anticorps chauds avec un TDA positif pour les IgG et le complément, et d'autre part les caractéristiques des AHAI à anticorps froids avec la présence d'agglutinines froides à un titre significatif (8).

Le TDA est une méthode diagnostique très sensible (sensibilité de 95 %) et relativement spécifique (spécificité de 80 %) (9). Les AHAI à TDA négatif sont rares et doivent être un diagnostic d'exclusion. Seulement 5 à 10 % des AHAI ont un Coombs négatif (18,19).

Un TDA positif isolément ne définit pas l'AHAI. En effet, le TDA peut rester positif chez des sujets sains ou après administration de certains traitements ou de transfusions. Il peut également rester positif alors que l'AHAI est en rémission (15).

5. Prise en charge thérapeutique

Du fait de leur rareté, la prise en charge thérapeutique des AHAI repose principalement sur des études rétrospectives non contrôlées ou sur des recommandations d'experts. L'objectif du traitement est double : premièrement résoudre la crise hémolytique aiguë, et secondairement prévenir les rechutes (15).

a. Traitements symptomatiques

Une supplémentation en vitamine B9 doit systématiquement être initiée, quel que soit le type d'AHAI, afin de prévenir la survenue d'une carence secondaire à l'hémolyse et de permettre la régénération médullaire (15).

Le recours aux transfusions est possible bien que le rendement soit faible. La prescription de concentrés de globules rouges ne doit pas être retardée en cas d'anémie sévère et/ou symptomatique chez des patients âgés ou avec des comorbidités cardiovasculaires. La prescription d'une transfusion nécessite de prendre des précautions particulières puisqu'elle engendre un risque immunologique. Il est primordial de détecter d'éventuels allo-anticorps. En cas d'AHAI à anticorps chauds, l'auto-anticorps est dirigé contre les antigènes érythrocytaires de fréquence élevée. Il n'est quasiment pas possible de trouver un concentré érythrocytaire parfaitement compatible. En cas d'AHAI à anticorps froids, les concentrés doivent être réchauffés à 37°C avant la transfusion (20).

Les agents stimulants l'érythropoïèse (érythropoïétine recombinante, EPO) ont longtemps été utilisés, sur la base de données empiriques, notamment en cas de réticulocytose inadaptée. Récemment, une étude a démontré que l'EPO augmente les taux d'hémoglobine aussi bien chez les patients atteints d'AHAI à anticorps chauds que chez les patients atteints d'AHAI à anticorps froids, et qu'elle peut être utilisée comme thérapie de soutien (13,21).

Compte tenu du risque accru de thrombose dans les AHAI, une prophylaxie antithrombotique doit systématiquement se discuter. Elle est recommandée notamment chez les patients hospitalisés, en cas d'exacerbation de l'hémolyse, en cas d'antécédent de splénectomie ou lorsqu'il existe d'autres facteurs de risque prédisposant à une complication thrombotique (5,15).

Dans les AHAI à anticorps froids, des exacerbations peuvent être déclenchées par le froid ou les infections. Il est donc nécessaire d'éduquer les patients quant aux mesures à adopter vis-à-vis du froid et de prendre en charge précocement toute infection (7,22).

b. Traitements spécifiques

1) AHAI à anticorps chauds

Formes primaires

Un traitement est indiqué en cas d'AHAI à anticorps chauds essentiellement quand l'anémie est symptomatique ou profonde. Il est ainsi licite de ne pas débiter de traitement en cas d'anémie hémolytique d'intensité modérée (e.g > 10 g/dL). Néanmoins, la plupart des patients atteints d'AHAI à anticorps chauds nécessiteront un traitement. En effet, l'installation de la maladie est souvent aiguë et les rémissions spontanées dans les AHAI primaires sont rares (15).

Le traitement de première ligne repose sur la corticothérapie par voie générale. Le traitement est généralement débuté à la posologie de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, par voie orale ou par voie intra-veineuse. Après environ 3 semaines de traitement, une décroissance de dose doit être amorcée chez les patients ayant répondu. En l'absence de réponse, un traitement de deuxième ligne doit être envisagé. Si cela est possible et s'il n'y a pas de rechute, la décroissance sera poursuivie jusqu'à l'arrêt complet du traitement.

Quatre-vingts pour cent des patients sont initialement répondeurs à la corticothérapie. Toutefois, moins de 40% des patients auront une rémission durable à un an (2,5,22).

Le traitement de choix, en deuxième ligne, est le rituximab. Il s'agit du traitement le plus étudié dans les AHAI à anticorps chauds. Le rituximab doit être envisagé en cas d'AHAI réfractaire à la corticothérapie, en cas de rechute ou dans les formes cortico-dépendantes. Le rituximab est le traitement le plus efficace, à ce jour, dans les AHAI à anticorps chauds. Le taux de réponse est d'environ 80% avec un temps médian de réponse de 4 à 6 semaines. Néanmoins, environ 30% des patients rechutent dans les 3 ans. Le rituximab peut être administré selon différents schémas : une dose fixe de 1g administrée à deux reprises avec un

intervalle de deux semaines ou bien une dose de 375 mg/m² administré à quatre reprises avec une semaine d'intervalle entre chaque perfusion. Les deux schémas ont des taux de réponses similaires (22–24).

L'efficacité du rituximab comme traitement de première ligne, en addition à la cortisone, a été évaluée dans deux essais randomisés. L'association du rituximab à la cortisone permet d'obtenir, en comparaison avec l'utilisation seule de cortisone, à la fois de meilleurs taux de réponses à un an et des réponses plus prolongées (25,26). Selon les recommandations du premier consensus international sur les AHAI, le rituximab peut être envisagé d'emblée en cas de forme sévère ou à visée d'épargne cortisonique (15).

Les options de troisième ligne comprennent la splénectomie ou les immunosuppresseurs. La splénectomie est actuellement recommandée pour les patients qui ne répondent pas ou qui rechutent après un traitement par rituximab. Une réponse est observée chez environ 70% des patients et est obtenue dans les premiers mois après la splénectomie. Un tiers des patients rechuteront. La splénectomie s'associe à un risque de complications infectieuses et à un risque accru de thrombose (2,15,22).

Des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le cyclophosphamide, la cyclosporine, le mycophénolate mofétil ou encore le bortézomib ont fait l'objet de *case report* ou d'études rétrospectives avec de petits effectifs. Des rémissions ont été observées pour chacun de ces traitements (5,15,22,27).

Formes secondaires

Le traitement des formes secondaires rejoint celui des formes primaires. En parallèle, le traitement de la pathologie sous-jacente, lorsqu'il existe, doit être optimisé et peut influencer sur l'évolution de l'AHAI (4,15).

Traitement d'urgence

Dans certains cas, l'anémie est profonde et peut mettre en jeu le pronostic vital, malgré le recours aux transfusions itératives. Dans ces situations, la prise en charge thérapeutique est mal codifiée. Sur les données de *case report* ou d'études rétrospectives, la cortisone par voie veineuse à forte dose, les échanges plasmatiques, les immunoglobulines intra-veineuses, la

splénectomie d'urgence ou l'embolisation partielle de rate peuvent être envisagés (2,5,15,28,29).

2) AHAI à anticorps froids

Au même titre que dans les AHAI à anticorps chauds, un traitement n'est pas systématiquement préconisé. Les mesures de protection vis-à-vis du froid peuvent suffire en cas d'anémie hémolytique d'intensité modérée (e.g > 10 g/dL) et non symptomatique. A l'inverse, un traitement doit être débuté dès lors que l'anémie est plus marquée ou qu'elle est symptomatique, notamment lorsqu'il existe des symptômes cutanés (30).

Maladie des agglutinines froides

Une des approches thérapeutiques, au cours de la MAF, est de cibler le clone B sécréteur d'IgM kappa. Ainsi, le rituximab en monothérapie peut être utilisé. Il est administré à la dose de 375 mg/m² à quatre reprises avec une semaine d'intervalle entre deux perfusions. Le taux de réponse est d'environ 50%. Le rituximab seul permet rarement d'obtenir une rémission complète et les rechutes dans l'année sont fréquentes (31,32). L'association du rituximab avec la bendamustine ou avec la fludarabine permet d'obtenir des taux de réponses plus élevés, avec un plus grand nombre de réponses complètes, et des durées de réponses plus prolongées. L'association à la bendamustine semble engendrer moins d'effets secondaires et semble avoir une meilleure efficacité que l'association rituximab-fludarabine (18,33,34). Le bortezomib en monothérapie et l'ibrutinib ont également été étudiés. Ils peuvent induire une rémission (5,35,36).

La deuxième approche thérapeutique est de cibler le complément. L'efficacité de l'eculizumab, un anticorps humanisé anti C5, a d'abord été évaluée. Son apport est modeste. Il n'engendre qu'une augmentation modérée des taux d'hémoglobine car il n'empêche pas l'hémolyse intra-tissulaire (37).

Le sutimlimab, un anticorps monoclonal humanisé, cible et inhibe sélectivement la fraction C1s de la voie classique du complément. Il bloque ainsi la voie du complément en amont de C3 et empêche donc les hémolyses intra-tissulaire et intra-vasculaire. Plus de la

moitié des patients présentent une réponse hématologique sous sutimlimab. Le délai d'action est court ce qui le rend particulièrement utile pour les formes sévères. A la différence des thérapeutiques ciblant le clone B, l'effet est purement suspensif et ne se maintient pas à l'arrêt du traitement. Enfin, puisqu'il ne cible pas l'IgM kappa, il n'agit pas sur les symptômes vasculaires (38).

Les corticoïdes ne sont pas recommandés dans la MAF. En effet, le taux de rémission après corticoïdes est faible, inférieur à 20%, et la rémission est obtenue au prix de doses élevées de cortisone (30). Puisque l'hémolyse intra-tissulaire a principalement lieu au niveau du foie, la splénectomie n'est pas efficace (15).

Traitement d'urgence

Dans les formes sévères nécessitant des transfusions répétées, la prise en charge est mal codifiée. Le recours aux échanges plasmatiques et à l'eculizumab peut être discuté (15). Le premier consensus international sur les AHAI propose également le recours aux IgIV (15).

Autres formes d'AHAI à anticorps froids

Il n'existe pas d'étude à ce jour sur la prise en charge des formes secondaires d'AHAI à anticorps froids. Le traitement repose essentiellement sur le traitement de la cause (5). Dans les formes secondaires aux hémopathies lymphoïdes ou aux cancers solides, la prise en charge spécifique de l'étiologie sous-jacente peut permettre d'obtenir une rémission de l'AHAI (12). Dans les AHAI à anticorps froids associées aux infections, l'anémie est le plus souvent transitoire mais elle peut être profonde et justifier le recours aux transfusions. Sur la base de *case report*, une corticothérapie est parfois débutée mais cette approche n'est pas consensuelle (3,39).

3) AHAI mixte

Les AHAI mixtes sont souvent plus graves, avec des exacerbations sévères, et sont souvent réfractaires, justifiant plusieurs lignes de traitement. La prise en charge rejoint celles des AHAI à anticorps chauds. Les corticoïdes sont le traitement de première intention. Le recours au rituximab doit être envisagé rapidement. La splénectomie n'est cependant pas recommandée (2,13,15).

c. Les immunoglobulines intra-veineuses

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) font partie des médicaments dérivés des produits du sang. Elles sont constituées d'IgG humaines obtenues à partir d'un pool de plasmas d'individus sains. Leur intérêt thérapeutique fut mis en évidence pour la première fois en 1981. Imbach et al. ont remarqué leur efficacité dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) chez des enfants (40). Les IgIV sont actuellement utilisées dans un grand nombre de pathologies auto-immunes ou inflammatoires.

Leurs mécanismes d'action sont multiples et mal connus. L'effet thérapeutique dépend de leur fragment constant (Fc) et de leurs régions variables (F(ab')₂). Il existe un rationnel physiopathologique à recourir aux IgIV dans les AHAI. Effectivement, le principal composant des préparations d'IgIV est la fraction IgG des immunoglobulines. Or, dans les AHAI à anticorps chauds, les auto-anticorps IgG sont les principaux médiateurs de l'hémolyse. Certaines études suggèrent un blocage par les IgIV des récepteurs au Fc des IgG exprimés à la surface des cellules du système phagocytaire mononucléé. Les IgIV satureraient les récepteurs au Fc et empêcheraient la phagocytose des globules rouges opsonisés par les IgG. D'autres travaux, *in vitro* et chez l'animal, ont montré que les fragments de régions variables F(ab')₂ issus des IgIV pouvaient se fixer au niveau de certaines fractions du complément (C3a ou C5a). Il en découlait une inhibition de l'activation du complément.

Les IgIV pourraient également être efficaces en agissant sur d'autres mécanismes impliqués dans les AHAI. Par exemple, il semblerait que les IgIV aient un effet anti-cytokinique, qu'elles pourraient neutraliser les auto-anticorps et qu'elles permettraient l'expansion des lymphocytes T régulateurs (41,42).

Depuis les travaux d'Imbach et al., et par analogie au PTI, les IgIV sont parfois utilisées dans le cadre des AHAI. Néanmoins, sans que l'on comprenne bien pourquoi, leur efficacité semble bien moindre que dans le PTI, où elle avoisine les 85% (43). De nombreux *case reports* ont rapporté des résultats contradictoires sur l'efficacité des IgIV dans le cadre des AHAI à anticorps chauds (11,44–46). Seulement deux *case reports* rapportent une efficacité des IgIV chez des enfants atteints d'AHAI à anticorps froids secondaires à une infection (47,48).

Une seule étude rétrospective, publiée en 1993, a évalué l'efficacité des IgIV dans les AHAI, dans une population à la fois adulte et pédiatrique (38). Sur les 73 patients inclus,

seulement 39,7% étaient jugés répondeurs. Dans cette étude, un taux d'hémoglobine ≤ 6 g/dL avant IgIV et la présence d'une splénomégalie étaient associés à une meilleure réponse.

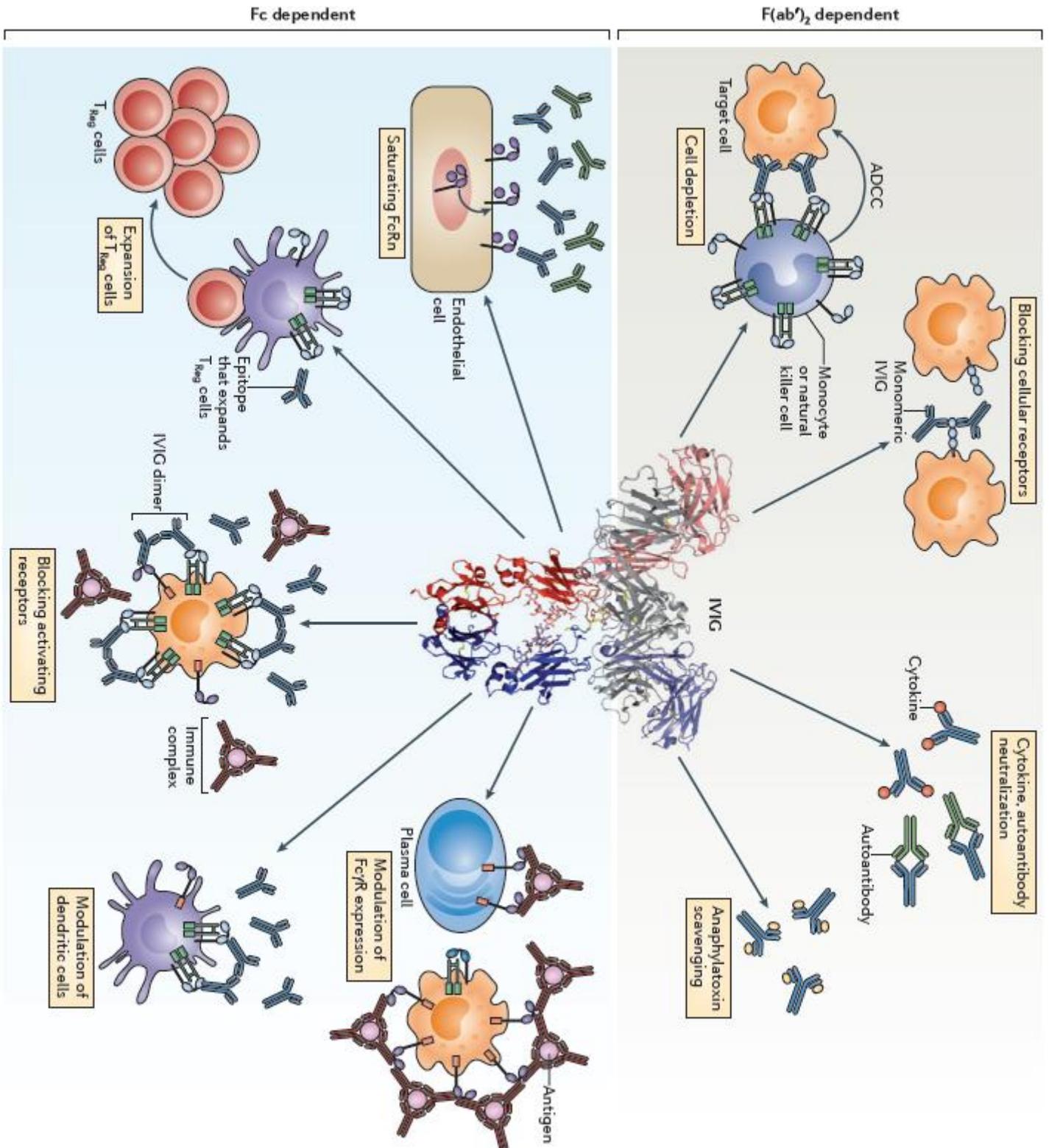
Actuellement, les consensus d'experts proposent de restreindre l'utilisation des IgIV aux cas sévères d'AHAI (e.g Hb < 6 g/dL). La posologie recommandée est de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours (28).

La tolérance des IgIV est habituellement bonne. Selon les études, le taux de survenue d'effets indésirables varie entre 10 à 60%. Ils sont mineurs dans la majorité des cas et sont le plus souvent liés à la libération de cytokines pro-inflammatoires et de substances vasoactives. Ces manifestations sont habituellement la conséquence d'une administration trop rapide des IgIV et disparaissent le plus souvent avec la diminution du débit de la perfusion. Les complications les plus fréquemment décrites sont les céphalées, les frissons, les lombalgies, les nausées, les vomissements, l'hypertension artérielle, le flush ou le bronchospasme (49,50). D'autres effets secondaires, plus rares, sont rapportés tel que l'insuffisance rénale aiguë par néphrose osmotique ou la méningite aseptique (51,52). Les IgIV augmentent le risque de thromboses, artérielle ou veineuse (53). Des cas d'anémies hémolytiques sont également rapportés. Ils sont dues au transfert d'anticorps dirigés contre les antigènes de groupe sanguin ABO ou rhésus (54).

Il est important de savoir qu'à l'heure actuelle, il existe des tensions au niveau de l'approvisionnement en IgIV. Ces tensions s'expliquent notamment par une baisse mondiale de la collecte de sang et de plasma, dans le contexte pandémique actuel. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) encourage les praticiens au respect strict des indications et à la hiérarchisation des indications afin de maintenir la disponibilité des IgIV pour les pathologies où il n'existe pas d'alternative.

Figure 2 – Mécanismes d'action des IgIV

Schwab, I. & Nimmerjahn, F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol* **13**, 176–189 (2013).



6. Evolution de la maladie

L'AHAI est une pathologie potentiellement grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le taux de mortalité lié à l'AHAI varie selon les études de 3,6% à 17% (13,18). Pour les patients admis en soins intensifs, le taux de mortalité est plus élevé et est évalué entre 13 et 30% (29,55). Enfin, dans les formes sévères, notamment en cas de rechute ou de forme réfractaire, on observe jusqu'à 57% de mortalité (56).

La mortalité ne semble pas corrélée au type d'AHAI. En revanche, le risque de mortalité est 5 à 8 fois plus élevé en cas d'anémie sévère avec hémoglobine < 6 g/dL au diagnostic, en cas de syndrome d'Evans, en cas de recours à de multiples lignes thérapeutiques (≥ 4), en cas de complication infectieuse ou d'insuffisance rénale aiguë (13).

Le syndrome d'Evans, en plus d'être associé à un risque de mortalité plus élevé, nécessite souvent le recours à un plus grand nombre de lignes thérapeutiques. Il expose aussi à un plus grand nombre de rechutes (8,16).

Le caractère réfractaire de l'AHAI et le risque de rechute sont également déterminés par les caractéristiques immunochimiques de l'anticorps. Leur propension à activer le complément est un facteur de mauvais pronostic. Cela concerne les AHAI à anticorps chauds IgG + C3d, les AHAI mixtes et les AHAI à anticorps froids (8,18).

Enfin, une réticulocytose inadaptée peut atteindre 20% des cas chez les adultes et est plus fréquente en cas d'AHAI sévère (Hb < 6 g/dL) (19). Elle peut être le reflet de la présence d'anticorps ciblant les précurseurs des globules rouges ou bien d'une réponse médullaire inadaptée (15,57). Sa présence est un facteur de mauvais pronostic (13,58).

7. Justification de l'étude

Les formes sévères d'AHAI ne sont pas exceptionnelles et sont associées à une mortalité importante. Leur prise en charge immédiate, au-delà du support transfusionnel, n'est pas codifiée. Les immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses (IgIV) sont parfois utilisées dans cette situation, mais les données de la littérature, qui reposent essentiellement sur une étude rétrospective ancienne, menée dans une population à la fois adulte et pédiatrique, montrent un taux d'efficacité faible.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité des immunoglobulines intra-veineuses dans les anémies hémolytiques auto-immunes. L'objectif secondaire était d'évaluer la tolérance des immunoglobulines intra-veineuses dans ce contexte.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique à partir d'un appel à observations auprès des membres du réseau du Centre de Référence des Cytopénies Auto-immunes de l'adulte (CERECAL) et requête dans le registre CARMEN-France.

2. Sélection des patients

Les critères d'inclusion étaient :

- 1) Un âge d'au moins 18 ans au moment du diagnostic de l'AHAI ;
- 2) Un diagnostic d'AHAI certain, avec test de Coombs direct positif, quel qu'en soit le profil ;
- 3) Un traitement par IgIV administré pour la prise en charge de l'AHAI.

Les patients ont été inclus sur une période allant de 2005 à 2022.

Les patients avec une autre cytopénie immunologique associée (syndrome d'Evans) étaient éligibles dès lors que les IgIV avaient été administrées spécifiquement pour prendre en charge l'AHAI.

Les patients avec anémie hémolytique non auto-immune, avec diagnostic présumé d'AHAI mais test de Coombs négatif, ou ayant bénéficié d'un traitement par IgIV pour une indication autre que l'AHAI, ont été exclus.

3. Données recueillies et définitions

Pour chaque patient inclus, il a été recueilli :

- Les données démographiques (sexe, âge au diagnostic, antécédents) ;
- Les caractéristiques de l'AHAI (résultats du test de Coombs direct et de la recherche d'agglutinines froides, caractère primaire ou secondaire de l'AHAI) ;
- Le bilan biologique au diagnostic ;
- Les éléments paracliniques usuels du bilan étiologique de l'AHAI ;
- Le nadir d'hémoglobine avant IgIV ;

- L'ensemble des traitements administrés pour la prise en charge de l'AHAI ainsi que leur date d'administration et le délai par rapport à la cure d'IgIV la plus proche, les antécédents de transfusion ainsi que le caractère corticodépendant ou corticorésistant de l'AHAI ;
- Le nombre de cures d'IgIV, la justification de l'indication (hors AMM) des IgIV et la posologie des IgIV ;
- Le bilan biologique (hémoglobine et bilan d'hémolyse) avant administration des IgIV puis à J3, J7, J14, et J28 ;
- Les effets indésirables des IgIV ;
- Le statut de l'AHAI lors de la dernière évaluation.

Les données du patient ont été recueillies à partir du dossier médical et renseignées dans une fiche de recueil standardisée.

Un traitement était considéré comme concomitant à la cure d'IgIV s'il était administré dans les 7 jours avant les IgIV ou jusqu'à J28 après le début du traitement.

La cortico-résistance était définie par la persistance d'une hémolyse active avec anémie et gain d'hémoglobine < 2 g/dl (à distance d'une transfusion) après au moins 2 semaines de corticothérapie à une dose ≥ 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone.

La cortico-dépendance était définie par la perte de réponse complète, si réponse complète initiale, ou de réponse partielle, si réponse partielle initiale, lors de la décroissance de la corticothérapie, ou rechute de l'AHAI à l'arrêt des corticoïdes.

Lors de la dernière évaluation, on considérait un patient en rémission partielle s'il avait une hémoglobine supérieure ou égale à 10 g/dL et qu'elle avait augmenté d'au moins 2g par rapport au taux initial avant traitement, et à distance (≥ 7 jours) d'une transfusion.

La rémission complète était définie par l'obtention d'une hémoglobine supérieure ou égale à 11 g/dL chez la femme et supérieure ou égale à 12 g/dL chez l'homme, à distance (≥ 7 jours) d'une transfusion.

Les autres patients étaient considérés non répondeurs. Leur hémoglobine était inférieure à 10 g/dL ou supérieure ou égale à 10 g/dL mais avec un gain inférieur à 2 g/dL par rapport au taux avant traitement, et ce après un délai suffisant tenant compte du mécanisme d'action du médicament.

4. Critères de jugement

Le critère principal de réponse était évalué à J7 ; la réponse était définie par une augmentation du taux d'hémoglobine (Hb) ≥ 2 g/dL comparée au taux avant IgIV. Une bonne réponse était définie par l'obtention d'un taux d'Hb ≥ 10 g/dL avec un gain ≥ 2 g/dL d'Hb. Dans les autres situations, les patients étaient classés comme non répondeurs.

Une analyse de régression uni puis multivariée était réalisée à la recherche de facteurs cliniques ou biologiques associés à la variation du taux d'hémoglobine.

5. Méthodes statistiques

Une description des caractéristiques de la population était réalisée. Les variables qualitatives étaient décrites par le pourcentage de chaque modalité ou résumées selon leur moyenne lorsque discrètes. Les variables continues étaient décrites par leur médiane. Les données minimales et maximales étaient présentées entre crochets.

Une différence était considérée comme significativement différente si elle correspondait à une p-value inférieure à 0.05. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 4.1.1 (<https://www.r-project.org/>).

La date de référence pour le J0 était la date de première injection de la première cure d'IgIV. La variable expliquée était calculée à partir de l'évolution de l'hémoglobine constatée à J7. Une évolution de l'hémoglobine de plus de 2 points à partir de la valeur pré-traitement était considérée comme une réponse. Une réponse associée à une hémoglobine supérieure à 10 g/dL était considérée comme une bonne réponse. Un modèle de régression logistique a été utilisé. La variable expliquée était l'évolution de plus de 2 points de l'hémoglobine (réponse versus non-réponse). Les variables explicatives incluses en univarié étaient le temps depuis la date de première cure d'IgIV, l'âge du patient, le sexe du patient, le type d'AHAI, le caractère primaire ou secondaire, une forme sévère (Hb < 6 g/dL avant la cure), un taux de réticulocytes bas (< 120 G/L), un test de Coombs positif pour la fraction C3 du complément, un facteur déclenchant infectieux de l'AHAI, l'emploi des IgIV au diagnostic ou lors d'une rechute, la présence d'un traitement par corticoïdes, le nombre de transfusions réalisées entre chaque mesure. Le modèle multivariable comprenait l'ensemble des variables étudiées en univariées. Une sélection descendante basée sur la valeur de l'AIC sera réalisée pour aboutir au modèle final.

III. RESULTATS

1. Sélection de la population

Parmi les 78 dossiers étudiés, 45 patients répondaient aux critères d'inclusion.

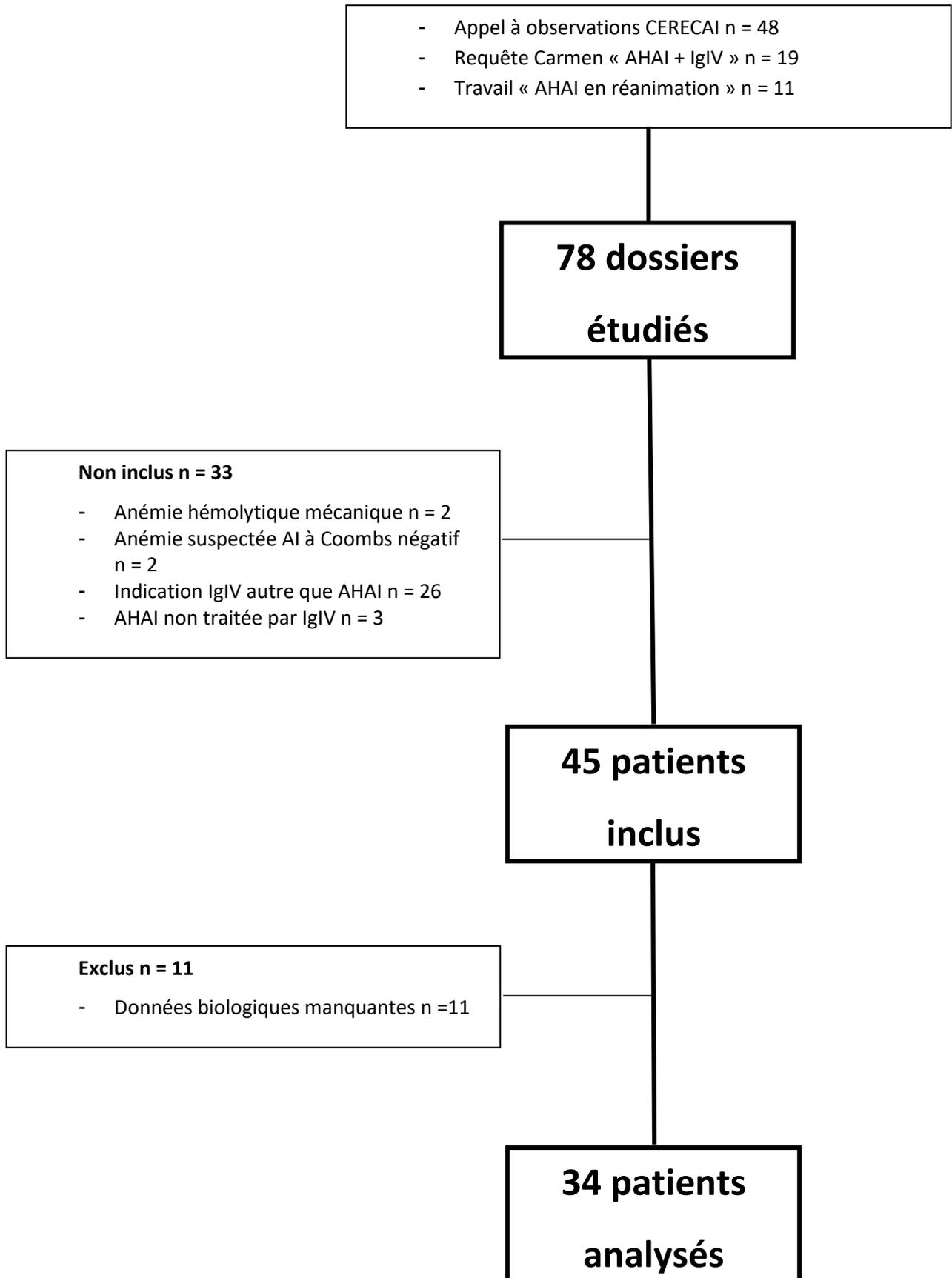
Parmi les 33 patients qui ne remplissaient pas les critères d'inclusion :

- Deux patients avaient une anémie hémolytique non auto-immune ;
- Deux patients avaient une anémie suspectée auto-immune mais à test de Coombs négatif ;
- Vint-six patients avaient reçu des IgIV pour une indication autre que l'AHAI (7 patients pour un PTI dans le cadre d'un syndrome d'Evans, 10 patients pour un PTI sans syndrome d'Evans, 8 patients pour supplémentation d'une hypogammaglobulinémie dans le cadre d'un DICV compliqué d'AHAI et un patient pour une érythroblastopénie à Parvovirus B19)
- Trois patients atteints d'AHAI n'avaient pas reçu d'IgIV.

Parmi les 45 patients inclus, 11 ont été exclus du fait de données manquantes (données biologiques non disponibles). L'analyse finale a porté sur 34 patients issus de 14 centres.

La charte de flux est résumée dans la figure 3.

Figure 3. Charte de flux.



2. Caractéristiques de la population

La cohorte analysée comportait 34 patients dont 18 femmes (53%), avec un âge médian de 59 ans [19 ; 91] au diagnostic de l’AHAI.

Concernant les antécédents et comorbidités des patients inclus :

- Trois patients avaient un antécédent de cancer solide (9%) : mélanome multi-métastatique, adénocarcinome infiltrant du sein en rémission et cancer du rectum infiltrant en rémission ;
- Trois patients avaient un antécédent de maladie auto-immune autre (9%) : hépatite auto-immune avec transplantation hépatique, lupus systémique et érythroblastopénie auto-immune ;
- Deux patients avaient un antécédent de maladie rénale chronique (6%) ;
- Une patiente était enceinte au moment du traitement par IgIV.

Sur ces 34 patients, 23 (68%) avaient un diagnostic d’AHAI à anticorps « chauds », dont 7 (21%) avaient un syndrome d’Evans, 6 (18%) avaient un diagnostic d’AHAI à anticorps « froids », et enfin, 5 (14%) avaient un diagnostic d’AHAI mixte.

Parmi les patients atteints d’AHAI à anticorps chauds, 13 patients (57%) avaient un Coombs IgG+ et 10 patients (43%) ont un Coombs IgG + C3. Aucun patient, parmi les AHAI à Ac chauds, n’avait de Coombs isolément positif pour le complément.

Cinq patients atteints d’une AHAI à Ac froids avaient un Coombs positif seulement pour le complément.

L’AHAI était primaire chez 22 de ces patients (65%). Le diagnostic d’AHAI secondaire était chez 12 patients (35%). Cela concernait 8 patients (66%) atteints d’AHAI à anticorps « chauds », 2 patients (17%) atteints d’AHAI mixte et 2 patients (17%) atteints d’une AHAI à anticorps « froids ».

Les étiologies retrouvées étaient :

- AHAI à anticorps « chauds » : déficit immun commun variable ou DICV (2 patients), déficit immunitaire primitif sans cadre nosologique défini (1 patient), infection à VIH (1 patient), syndrome myélodysplasique (1 patient), leucémie à grands lymphocytes granuleux (1 patient), lupus systémique (1 patient) et traitement par immunothérapie anti-PD1 (1 patient) ;

- AHAI à anticorps « froids » : infection à SarsCov2 et *Mycoplasma pneumoniae* (1 patient) et lymphome T périphérique (1 patient) ;
- AHAI mixte : leucémie myéloïde chronique (1 patient) et lymphome T angio-immunoblastique (1 patient).

Tableau 1 - Caractéristiques de la population

Age au diagnostic (années)	
Médiane	59 [19 ; 91]
Sexe - no (%)	
Femme	18 (53%)
Homme	16 (47%)
Type d'AHAI - no (%)	
Anticorps chauds	23 (68%)
Dont Syndrome d'Evans	7 (21%)
Anticorps froids	6 (18%)
Mixte	5 (14%)
Caractère primaire ou secondaire - no (%)	
Primaire	22 (65%)
Secondaire	12 (35%)
Anticorps chauds	8 (66%)
Anticorps froids	2 (17%)
Mixte	2 (17%)
Etiologies des formes secondaires - no	
Déficit immunitaire	3
Hémopathie lymphoïde	3
Hémopathie myéloïde	2
Infection	2
LES	1
Médicament (anti-PD1)	1

Le taux d'hémoglobine médian au diagnostic était de 6,1 g/dL [2,7 ; 8,9]. Au diagnostic, le taux médian des autres paramètres biologiques était de : 98 fL pour le volume globulaire moyen [69 ; 137], 185 G/L pour les réticulocytes [24 ; 675], 645 UI/L pour les LDH [253 ; 4000] et 40 µmol/L pour la bilirubine libre [6 ; 200]. L'haptoglobine était indosable chez l'ensemble des patients.

Dix patients (29%) avaient un taux de réticulocytes < 120 G/L.

Parmi les 23 patients chez qui la donnée était disponible, 9 avaient un complément consommé (39%).

Une biopsie ostéo-médullaire (BOM) a été réalisée chez 12 patients. Elle était normale chez 3 patients. Chez 7 patients, elle mettait en évidence une moelle hématopoïétique hyperplasique avec au premier plan une hyperplasie prédominant sur la lignée érythroblastique. Un patient avait une moelle de richesse moyenne et un patient avait de la fibrose réticulinique. Deux patients avaient des anomalies en lien avec leur hémopathie lymphoïde.

Tableau 2 - Caractéristiques des patients (suite) : Caractéristiques biologiques au diagnostic

Hémoglobine	
Médiane, g/dL	6,1 [2,7 ; 8,9]
Volume globulaire moyen	
Médiane, fL	98 [69 ; 137]
Réticulocytes	
Médiane, G/L	185 [24 ; 675]
Dont < 120 G/L – no (%)	10 (29%)
LDH	
Médiane, UI/L	645 [253 ; 4000]
Haptoglobine	
Médiane, g/L	Indosable
Bilirubine	
Médiane, µmol/L	40 [6 ; 200]

En prenant en compte le traitement par IgIV, les patients ont reçu en moyenne 5 lignes thérapeutiques [1 ; 12] au cours de leur prise en charge. Dix-sept patients (50%) ont été cortico-résistants et 6 patients (18%) avaient une cortico-dépendance.

Au moins 13 patients (38%) ont été admis, du fait de la sévérité de l’AHAI, en unité de soins continus ou en réanimation. Cette donnée n’a pas été recueillie de façon systématique et n’était donc pas disponible pour tous les patients.

Un seul patient n’a été traité, au cours de prise en charge, que par des IgIV. Avant l’introduction du traitement par IgIV, 19 patients (56%) avaient bénéficié d’une corticothérapie. Neuf (26%) avaient reçu un traitement par EPO recombinante. Six patients (18%) avaient bénéficié d’un traitement par rituximab.

Un traitement immunosuppresseur avait été introduit chez 2 patients (6%). Il s’agissait dans les deux cas d’un traitement par azathioprine. Deux patients (6%) avaient bénéficié d’une splénectomie.

Vingt-quatre patients (71%) avaient été transfusés au moins une fois. Ils avaient reçu en moyenne 9 culots globulaires [1 ; 42].

Tableau 3 - Caractéristiques des patients (suite) : Prise en charge de l’AHAI

Lignes thérapeutiques	
Moyenne	5 [1 ; 12]
Lignes thérapeutiques antérieures aux IgIV – no (%)	
Cortisone	19 (56%)
EPO	9 (26%)
Rituximab	6 (18%)
Immunosuppresseurs	2 (6%)
Splénectomie	1 (3%)
Transfusions antérieures aux IgIV	
≥ 1 CGR - no (%)	24 (71%)
Moyenne	9 [1 ; 42]
Corticorésistance	
No (%)	17 (50%)
Corticodépendance	
No (%)	6 (18%)

La justification mise en avant par les cliniciens pour le recours (hors AMM) aux IgIV était par ordre décroissant : la sévérité de l'AHAI (82%), une dépendance transfusionnelle (41%), une cortico-résistance (38%) ou encore une suspicion de facteur déclenchant infectieux (32%).

Le recours aux IgIV s'est fait au diagnostic initial de l'AHAI dans 22 cas (65%) et à l'occasion d'une rechute dans 12 cas (35%). La majorité des patients (91%) ont reçu des IgIV à la posologie de 2g/kg. Les autres (9%) ont reçu une dose de 1g/kg d'IgIV.

Les patients ont reçu en moyenne 1,4 cures d'IgIV [1 ; 7].

Le nadir d'hémoglobine avant traitement par IgIV est de 4,4 g/dL [1,7 ; 7,6].

De façon concomitante à la cure d'IgIV, la plupart des patients (79%) étaient sous corticothérapie. Les principaux autres traitements associés étaient l'EPO recombinante (41%) et le rituximab (32%). Neuf patients (26%) étaient sous un ou plusieurs immunosuppresseurs. Les immunosuppresseurs utilisés étaient la ciclosporine (n=5), l'azathioprine (n=3), le sirolimus (n=2) et le mycophenolate mofetil (1). Un patient recevait également un traitement par daratumumab et un autre par bortezomib.

Quatre patients ont eu des échanges plasmatiques et deux patients ont eu un traitement par eculizumab. Deux patients ont bénéficié d'une splénectomie.

Vingt-deux patients ont été transfusés de façon concomitante au traitement par IgIV. En moyenne, ils ont reçu 9,5 culots globulaires [1-33].

Tableau 4 – Caractéristiques des patients (suite) : Traitement par IgIV

Nadir d'hémoglobine avant IgIV	
Médiane, g/dL	4,4 [1,7 ; 7,6]
Justification (hors AMM)	
Sévérité de l'AHAI	82%
Dépendance transfusionnelle	41%
Cortico-résistance	38%
Suspicion de facteur déclenchant infectieux	32%
Recours aux IgIV - no (%)	
Au diagnostic	22 (65%)
Rechute	12 (35%)
Posologie	
2 g/kg	31 (91%)
1 g/kg	3 (9%)
Traitements concomitants – no (%)	
Cortisone	27 (79%)
EPO	14 (41%)
Rituximab	11 (32%)
Immunosuppresseurs	9 (26%)
Echanges plasmatiques	4 (12%)
Eculizumab	2 (6%)
Splénectomie	2 (6%)
Daratumumab	1 (3%)
Bortezomib	1 (3%)
Transfusions concomitantes	
≥ 1 CGR - no (%)	22 (65%)
Moyenne	9,5 [1-33]

La durée moyenne de suivi était de 56 mois [1 ; 209]. Lors de la dernière évaluation :

- Vingt-six patients (76%) avaient une AHAI en rémission complète.
- Trois patients (9%) avaient une rémission partielle.
- Cinq patients (15%) étaient non répondeurs.
- Quatre patients (12%) étaient décédés : un patient était décédé de son AHAI (rechute de MAF, réfractaire) ; deux patients étaient décédés de complications du traitement (complications infectieuses et cardiovasculaires) ; enfin, la cause de décès du dernier patient n'était pas connue. Au moment du décès, trois patients étaient non répondeurs et un était en rémission partielle.

Vingt-trois patients (68%) avaient un traitement pour l'AHAI lors de la dernière évaluation. Cela concernait tous les patients non répondeurs ou en rémission partielle. Parmi les patients en rémission complète, quinze patients étaient encore traités. La majorité avait un traitement par cortisone avec une dose moyenne journalière de 21 mg, seule ou en association (EPO recombinante, immunosuppresseurs). Le reste des patients avait un traitement immunosuppresseur.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans les tableaux 1 à 4.

3. Résultats des critères de jugement

a. Efficacité des immunoglobulines intra-veineuses

Concernant le critère de jugement principal d'efficacité (tableau 5), 16 patients sur les 34 patients évalués (47%) étaient jugés répondeurs à J7. Parmi ces 16 patients, 3 (19%) avaient une bonne réponse. La proportion de réponse augmentait à 19 sur 28 patients évalués (68%) à J14. Sept patients (37%) parmi les patients répondeurs avaient une bonne réponse. Enfin, à J28, 17 patients sur 25 (68%) étaient répondeurs dont 10 patients (59%) de bons répondeurs.

Parmi les patients n'ayant pas été transfusé dans les 7 jours après IgIV, 11 (32%) étaient répondeurs à J7 dont 2 (18%) étaient bons répondeurs. A J14, 16 patients (57%) sur 28 étaient jugés répondeurs dont 6 patients (38%) bons répondeurs. Enfin, à J28, la proportion de réponse augmentait à 17 patients sur 25 (68%) dont 10 patients (59%) de bons répondeurs.

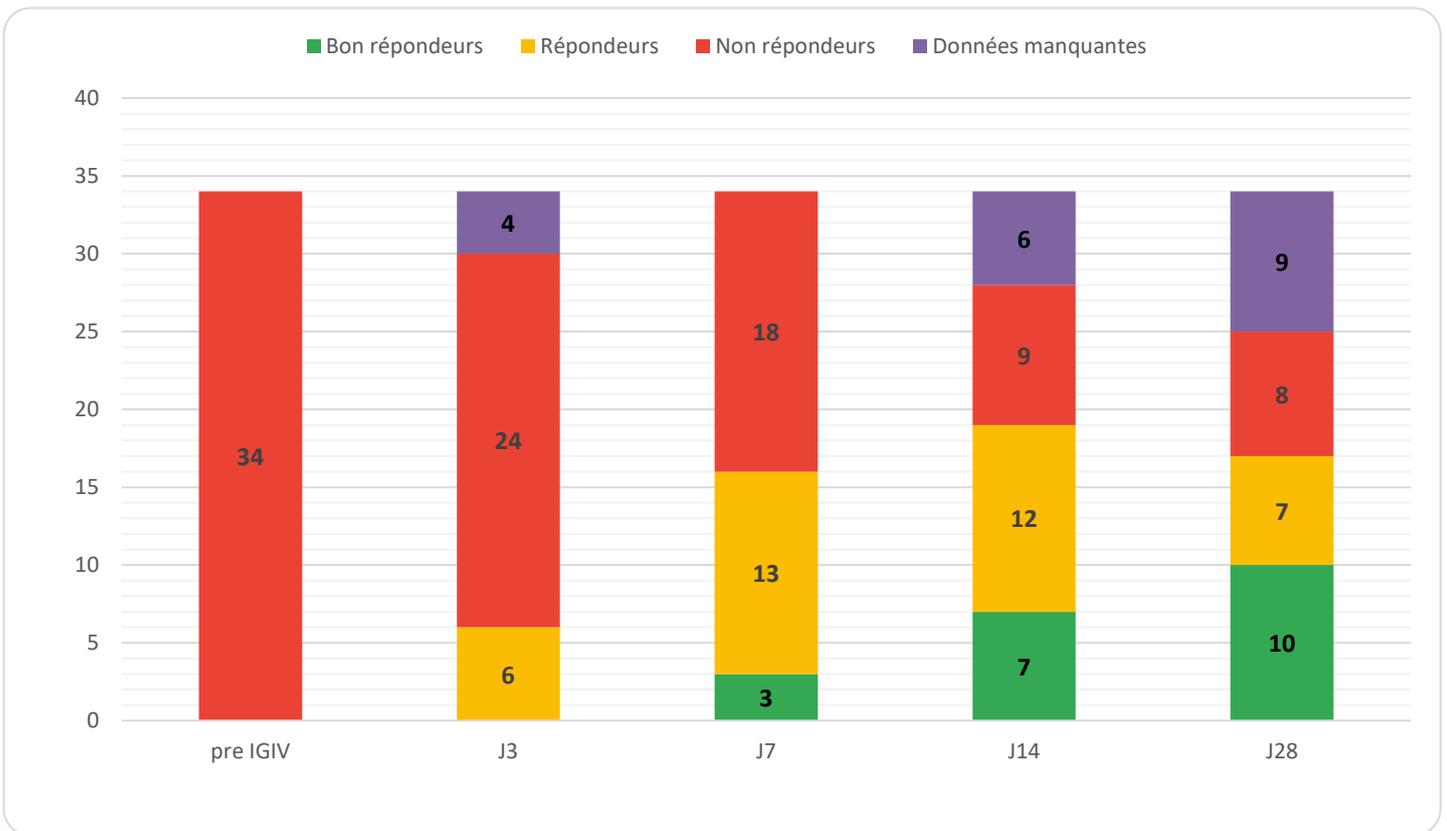


Figure 4 – Evolution dans le temps du statut de réponse, après IgIV

1) Selon le statut de réponse (ORR)

Tableau 5 –Caractéristiques de la population selon le statut de réponse (ORR)

Variable	Modalité	N (N = 18)	Statistiques Non répondeurs	N (N = 16)	Statistiques Répondeurs
Sexe					
	Femme		9 (50%)		9 (56%)
	Homme		9 (50%)		7 (44%)
Âge à l'AHAI			50,5 [19 ; 78]		60 [30 ; 91]
Type d'AHAI					
	Froid		3 (17%)		3 (19%)
	Mixte		2 (11%)		3 (19%)
	Chaud		13 (72%)		10 (62%)
TDA					
	IgG+		10 (56%)		4 (25%)
	IgG+ C3+		6 (33%)		9 (56%)
	C3+		2 (11%)		3 (19%)
AHAI					
	Primaire		12 (67%)		10 (62%)
	Secondaire		6 (33%)		6 (38%)
IgIV au diagnostic					
	Non		10 (56%)		2 (12%)
	Oui		8 (44%)		14 (88%)
Hémoglobine (g/dL)			6,3 [4,5 ; 8,9]		5,9 [2,7 ; 8,7]
VGM (fL)		18	104 [69 ; 37]	14	94 [81 ; 134]
Réticulocytes (G/L)		18	294 [45 ; 675]	13	126 [24 ; 315]
< 120 G/L			4		6
LDH (UI/L)		17	539 [253 ; 2232]		685 [367 ; 4000]
Haptoglobine (g/L)			Indosable		Indosable
Bilirubine libre (µmol/L)		19	42 [6 ; 130]		31 [8 ; 200]
Nadir Hb avant IgIV			4.1 [1,7 ; 7,6]		4,7 [2,7 ; 7,1]
BOM		5		7	
	Normale		1 (20%)		3 (43%)
	Anormale		4 (80%)		4 (57%)
Complément		11		12	
	Non		6 (55%)		4 (33%)
	Oui		5 (45%)		8 (67%)

2) Analyses de régression, modèle logistique à J7

Analyse univariée

Tableau 6 – Analyse univariée des facteurs associés à une réponse à J7

Variabiles	OR	Intervalle de confiance	pvalue
Age	1,026	[0,988-1,070]	0,203
Sexe (homme)	0,778	[0,196-3,015]	0,716
Type AHAI (Mixte)	0,667	[0,052-7,466]	0,741
Type AHAI (Chaud)	0,513	[0,059-3,667]	0,506
Caractère primaire/secondaire	1,200	[0,289-5,020]	0,800
Présence de C3 au TDA	1,316	[0,856-2,083]	0,220
Hb < 6 g/dL avant IgIV	1,875	[0,163-42,844]	0,622
Réticulocytes < 120 G/L avant IgIV	2,437	[0,533-12,271]	0,257
Transfusion dans les 7 jours	0,455	[0,105-1,808]	0,271
Trigger infectieux à l'AHAI	2,528	[0,585-12,215]	0,224
IgIV au diagnostic	8,750	[1,764-67,071]	0,015
Corticothérapie concomitante	1,238	[0,230-7,311]	0,803

Analyse multivariée

Sélection sur p value, modèle intermédiaire.

Tableau 7 – Analyse multivariée brute des facteurs associés à une réponse à J7

Variabes	OR	Intervalle de confiance	pvalue
Age	1,015	[0,962-1,080]	0,590
Présence de C3 au TDA	1,509	[0,787-3,340]	0,242
Réticulocytes < 120 G/L avant IgIV	1,157	[0,111-10,696]	0,896
Transfusion dans les 7 jours	1,389	[0,201-11,174]	0,126
Trigger infectieux à l'AHAI	7,151	[0,768-176,225]	0,741
IgIV au diagnostic	16,843	[1,728-560,290]	0,043
Corticothérapie concomitante	2,577	[0,192-44,488]	0,480

Les patients ayant reçu des IgIV au diagnostic de leur maladie étaient significativement plus répondeurs que ceux ayant des IgIV lors d'une rechute de leur maladie (OR = 16,84 [1,72-560], p value = 0.043).

Après sélection de modèle basé sur l'AIC, modèle final réalisé, on retient uniquement les variables qui améliorent la qualité statistique du modèle.

Tableau 8 – Analyse multivariée finale des facteurs associés à une réponse à J7

Variables	OR	Intervalle de confiance	pvalue
Trigger infectieux à l’AHAI	8,196	[1,166-167,535]	0,068
IgIV au diagnostic	14,571	[1,866-338,736]	0,030

Une seule variable est significativement associée à la réponse : avoir des IgIV au diagnostic plutôt que des IgIV lors d’une rechute.

Malgré une tendance entre l’association d’une réponse à J7 et l’existence d’un trigger infectieux dans ce dernier modèle ($p=0,068$), le seuil statistiquement significatif n’était cependant pas atteint.

b. Tolérance des immunoglobulines intra-veineuses

Concernant la tolérance des IgIV, un patient (3%), atteint d'une AHAI à Ac chauds primitive, avait présenté un effet indésirable du traitement. Il s'agissait d'une thrombose partielle de l'artère splénique compliquée d'un infarctus splénique. Elle a été découverte fortuitement sur un scanner, à 5 jours de l'initiation du traitement par IgIV. Le contrôle scanographique réalisé dix jours après le premier scanner montrait une atteinte également veineuse avec une thrombose de la veine cave inférieure et une embolie pulmonaire aiguë distale bilatérale. A noter que ce même patient avait présenté dans les semaines précédant la cure d'IgIV une infection à SARS-CoV-2.

IV. DISCUSSION

Avant notre travail, une seule étude, en dehors de *case reports*, s'était intéressée à l'efficacité des IgIV dans la prise en charge des AHAI. Flores et al. publiaient en 1993 une étude rétrospective chez des patients nord-américains et britanniques (59). Les 37 patients originaux rapportés étaient à la fois des enfants et des adultes. Cette étude concernait exclusivement des patients atteints d'une AHAI à anticorps chauds, qu'elle soit primaire ou secondaire. Au final, les données de 36 patients supplémentaires issus de *case reports* de la littérature étaient poolées aux données des 37 patients originaux. Soixante-treize patients étaient donc patients analysés.

La présentation de données concernant l'efficacité et la tolérance des IgIV chez 34 patients adultes supplémentaires paraît d'intérêt dans ce contexte, en particulier après l'avènement de thérapeutiques peu ou non utilisées dans l'étude précédente (rituximab en particulier). Par ailleurs, il s'agit de la première étude évaluant également le rôle des IgIV dans les AHAI à anticorps froids et les AHAI mixtes.

Les patients inclus dans notre étude sont essentiellement des patients atteints de formes sévères d'AHA.

La médiane d'hémoglobine dans notre population était de 6,1 g/dL au diagnostic et le nadir d'hémoglobine avant IgIV était de 4,4 g/dL, soulignant le caractère profond de l'anémie et la sévérité de ces patients. Il a été montré qu'un taux d'hémoglobine < 6 g/dL est associé à un taux de mortalité plus élevé et est un facteur prédictif de rechute (8,13).

Il n'a pas été possible de calculer l'indice de production réticulocytaire du fait de données manquantes (valeurs d'hématocrite non recueillies). Néanmoins, un nombre non négligeable de patients (29%) avait un taux de réticulocytes < 120 G/L. Un taux de réticulocyte inadapté est souvent associé à des formes sévères et réfractaires d'AHA (13,60). Les résultats des biopsies ostéo-médullaires réalisées étaient le plus souvent normaux ou retrouvaient une hyperplasie érythroblastique réactionnelle, anomalie la plus souvent mise en évidence dans les AHAI (21). Parmi les patients avec un taux de réticulocytes < 120 G/L, un seul a bénéficié d'une BOM. Celle-ci n'était pas normale puisque, en plus de retrouver des anomalies en lien avec l'hémopathie lymphoïde responsable de l'AHA (lymphome T angio-immunoblastique),

elle montrait une moelle de richesse moyenne. Ceci pouvait expliquer la réponse médullaire inadaptée.

Environ 20% des patients de notre étude avaient une AHAI à anticorps chauds qui s'incluaient dans un syndrome d'Evans. Ces formes d'AHAI, en plus d'être plus souvent réfractaire et d'être liées à des taux de rechute importants, sont associées à un taux de mortalité accru (13).

La majorité des patients (62%) avait un Coombs positif pour le complément. L'implication du complément dans les mécanismes d'hémolyse est un facteur de mauvais pronostic avec des AHAI de forme réfractaire, nécessitant plus de lignes de traitements, ou rechutant plus souvent (16).

En moyenne, les patients de notre étude ont reçu 5 lignes thérapeutiques au cours de leur prise en charge. Le recours à de multiples lignes thérapeutiques est également un facteur de risque important de mortalité (13).

Il aurait été intéressant de connaître la proportion de patients admis en soins continus ou en réanimation pour la prise en charge de leur AHAI. Dans notre étude, d'après les données disponibles, plus d'un tiers des patients (38%) ont été admis en unité de soins continus ou en réanimation. Ce chiffre est certainement sous-estimé puisque cette donnée n'a pas été recueillie de façon systématique. Il aurait également été intéressant de savoir, chez ces patients, si les IgIV avaient été administrées ou non en réanimation.

Enfin, dans la grande majorité des cas, une des raisons données par les praticiens pour justifier le recours aux IgIV était la gravité de l'AHAI.

Tous ces paramètres témoignent de la sévérité du tableau clinique et biologique de notre population. Ces résultats étaient globalement attendus. Ils sont le reflet de l'utilisation actuelle des IgIV puisque les consensus d'experts suggèrent de limiter le recours des IgIV aux formes graves d'AHAI.

Sur le plan thérapeutique, comme mentionné ci-dessus, les patients inclus ont nécessité un nombre important de lignes thérapeutiques, avec une moyenne de 5 lignes au cours de leur prise en charge. Dans la littérature, seule une faible portion d'AHAI (4%) nécessite ≥ 4 lignes de traitement (13). On note aussi que la moitié des patients étaient cortico-résistants et que c'est cette cortico-résistance qui a motivé l'introduction des IgIV dans plus d'un tiers des cas. En outre, les thérapeutiques administrées de façon concomitante aux IgIV variaient

grandement d'un patient à l'autre. Le recours aux transfusions était fréquent, dans près de deux tiers des cas, avec un nombre moyen de culots érythrocytaires transfusés important, de 9,5. Ces données montrent que notre population représente un sous-groupe d'AHAI pour lequel, par surcroît, la prise en charge thérapeutique est complexe.

Il est surprenant de noter que, de façon concomitante aux IgIV, seule une faible proportion de patients (32%) a bénéficié d'un traitement par rituximab, pourtant de plus en plus utilisé de manière précoce dans la prise en charge des AHAI, en particulier dans les formes les plus sévères. Chez environ un tiers des patients (32%), un facteur déclenchant infectieux à l'AHAI a justifié le recours aux IgIV. Chez ce sous-groupe ce patient, cela a pu limiter l'introduction ou différer l'utilisation du rituximab. Néanmoins, pour les autres patients, on peut s'interroger sur l'absence de traitement concomitant par rituximab. D'une part, il s'agit du traitement le plus efficace à ce jour dans les AHAI à Ac froids et à Ac chauds. D'autre part, la durée d'efficacité des IgIV est limitée dans le temps puisqu'elle est d'environ 3 semaines (58). Alors que les IgIV ont pour objectif de résoudre la crise hémolytique, le rituximab, dont le délai d'action est plus long, a pour objectif de maintenir la rémission.

Nous avons observé une réponse chez près d'un patient sur deux (47%), lorsque la réalisation d'une transfusion dans les 7 jours n'était pas prise en compte. La réponse était de 32% lorsque l'absence de transfusion dans les 7 jours était intégrée au critère de réponse. Ce taux de réponse est supérieur à celui rapporté dans la littérature par Flores et al, et similaire si l'on exclut les patients répondeurs transfusés de manière concomitante. A noter que le détail des transfusions réalisées et de leur prise en compte dans le critère de réponse ne sont pas précisées dans l'étude de Flores et al (59). Les IgIV semblent donc avoir une certaine efficacité à court terme dans la prise en charge des AHAI de l'adulte à leur phase aigüe, chez un tiers à la moitié des patients. Néanmoins, au-delà des seules transfusions, le fait que les patients aient reçu d'autres traitements concomitants ne permet pas d'exclure une surestimation de ce taux de réponse.

Bien que cette mesure soit imparfaite, en choisissant d'évaluer la réponse à J7, nous avons essayé de limiter au maximum l'interférence de l'effet des autres traitements. En effet, les IgIV ont un délai d'action court, généralement plus court que celui des autres traitements utilisés au cours de l'AHAI, en particulier immunosuppresseurs. Nous avons estimé que la

réponse évaluée à J7 serait la mieux corrélée à l'effet propre des IgIV. Par analogie, on observe chez les patients atteints d'un PTI et traités par IgIV une réponse maximale dans les 7 jours après l'initiation du traitement (43).

Dans notre travail, le taux de réponse continuait d'augmenter après J7. Ainsi, on peut penser qu'à l'effet des IgIV, à J14 et J28, se rajoutait l'efficacité des traitements introduits de façon concomitante.

En plus des traitements, deux tiers des patients ont été transfusés de façon concomitante au traitement par IgIV. Bien que les patients ayant eu des transfusions soient plus répondeurs que ceux n'ayant pas reçu de transfusion, ce résultat n'était pas significatif.

Il est à noter que, dans notre étude, seulement deux patients n'avaient pas eu de traitement de façon concomitante aux IgIV. Ils étaient répondeurs (un répondeur et un bon répondeur). Le patient bon répondeur avait été transfusé d'un CGR entre J0 et J3 et continuait de s'améliorer à distance de la transfusion. Le gain d'hémoglobine (+5,5 points entre J0 et J7) ne pouvait pas seulement être expliqué par la transfusion. Le patient répondeur n'avait pas été transfusé. Les deux patients étaient atteints d'une MAF.

En dehors de l'utilisation à la phase diagnostique de l'AHAI, plutôt que lors des rechutes, nous n'avons pas trouvé de facteur ayant un impact sur la réponse aux IgIV. Dans l'étude, Flores et al. un taux d'hémoglobine ≤ 6 g/dL avant IgIV était associé à une meilleure réponse. Notre étude ne confirme pas ces résultats. Néanmoins, ceci pourrait s'expliquer par le fait que les populations étudiées étaient différentes. Dans l'étude de Flores et al., seule une faible proportion de patients inclus (22%) avait une hémoglobine ≤ 6 g/dL et une grande proportion avait une Hb ≥ 9 g/dL. A l'inverse, la majorité de nos patients avait un taux d'hémoglobine ≤ 6 g/dL au moment des IgIV. Un seul patient avec une Hb ≥ 9 g/dL (Hb 9.9 g/dL) a bénéficié d'un traitement par IgIV. Des complications infectieuses et cardiovasculaires graves avaient limité chez ce patient le recours aux autres thérapeutiques et justifié l'utilisation des IgIV.

Il est à noter que les patients ayant bénéficié d'IgIV en cas de facteur déclenchant infectieux sont plus répondeurs que ceux ayant bénéficié d'IgIV pour une autre indication (OR = 7,2). Néanmoins, ces résultats n'étaient pas significatifs. Ceci pourrait s'expliquer par un manque de puissance de notre étude.

On remarque également que 12 patients répondeurs (75%) avaient un Coombs positif pour la fraction C3 du complément et que 8 patients répondeurs (67%) avaient un complément consommé. Ceci peut suggérer une meilleure efficacité des IgIV chez les patients dont l'hémolyse implique le complément. Toutefois, la positivité du TDA n'était pas significativement associée à un meilleur taux de réponse.

Les autres variables étudiées étaient : l'âge, le sexe, le type d'AHAI, le caractère primaire ou secondaire de l'AHAI, un taux de réticulocytes < 120 G/L, une transfusion ou une corticothérapie concomitante. Aucune de ces variables n'influaient sur la réponse.

Bien que les IgIV semblent induire une réponse chez moins d'un patient sur deux, et que cette réponse est possiblement surestimée, il faut mettre en perspective ces résultats. En situation d'urgence, lorsque le pronostic vital peut être engagé, un taux de réponse d'environ 40-50% paraît satisfaisant. D'autant qu'il n'existe malheureusement pas à ce jour d'alternative thérapeutique qui ait incontestablement fait la preuve de son efficacité dans l'urgence. Ceci est surtout vrai pour les AHAI à anticorps chauds ou mixte. En cas de dépendance transfusionnelle et de cortico-résistance, la prise en charge thérapeutique reste un défi. A la vue de nos résultats, les IgIV semblent constituer une option acceptable. Dans les MAF, le sutimlimab semble être une alternative prometteuse. De par sa courte durée d'action, comme les IgIV, ce traitement paraît être particulièrement utile pour la prise en charge dans l'urgence des formes sévères. Dans une première étude, le taux de réponse sous sutimlimab était de 54%. Aucun patient inclus dans notre travail n'avait bénéficié de ce traitement qui, à ce jour, n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France.

Concernant la tolérance des IgIV, un seul effet secondaire des IgIV était déclaré. Bien que la tolérance soit habituellement bonne, la fréquence des effets indésirables est, dans cette étude, largement en deçà de la fréquence habituellement rapportée (49,50). Il existe certainement un biais de mémorisation, inhérent au caractère rétrospectif de notre étude. Le seul effet indésirable rapporté était une complication thrombotique, artérielle et veineuse, de localisation atypique. Cette complication a été imputée au traitement par IgIV. Il existait néanmoins des facteurs confondants puisque l'AHAI est elle-même associée à un plus haut

risque thrombotique, et qu'il existait une infection à SARS-CoV-2, elle aussi associée à des complications thrombotiques (13,16,61).

Notre étude n'est pas sans limites. Premièrement, la taille de l'échantillon est faible. Ceci est inhérent d'une part à la rareté de l'affection, et d'autre part à l'utilisation des IgIV qui est essentiellement limitée aux formes graves. Deuxièmement, bien que la très grande majorité des patients soient atteints d'une forme grave d'AHAI, les caractéristiques de notre population sont hétérogènes. Ceci est lié à nos critères d'inclusion puisque nous avons inclus toutes les formes d'AHAI, quels que soient le type, l'étiologie sous-jacente et donc les mécanismes physiopathologiques impliqués. Enfin, il existe aussi une grande hétérogénéité au niveau des prises en charge thérapeutiques. Cela est expliqué par le caractère multicentrique de notre étude, l'hétérogénéité de la population étudiée, ainsi que l'absence de consensus pour la prise en charge des formes les plus sévères d'AHAI.

Il faudrait idéalement confirmer ces résultats par une étude prospective randomisée de plus grand effectif. Au vu de la rareté des AHAI, et qui plus est de leurs formes graves, ce type d'étude paraît techniquement et éthiquement difficilement envisageable.

V. CONCLUSION

Sur la base de cette analyse rétrospective, les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses semblent avoir une certaine efficacité à court terme pour le traitement des AHAI sévères, à leur phase aiguë. Cette efficacité est observée chez 47% des patients, et chez 32% des patients en l'absence de toute transfusion.

La tolérance de ce traitement semble acceptable. Ce taux de réponse est supérieur à celui rapporté précédemment dans la littérature par Flores et al. (30%). Néanmoins, au-delà des seules transfusions, le fait que les patients aient reçus d'autres traitements concomitants ne permet pas d'exclure une surestimation de ce taux de réponse.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Maquet J, Lafaurie M, Walter O, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, et al. Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: A nationwide population-based study in France. *Am J Hematol* [Internet]. août 2021 [cité 15 août 2022];96(8). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26213>
2. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. févr 2017;176(3):395-411.
3. Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol*. 7 avr 2020;11:590.
4. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. avr 2017;177(2):208-20.
5. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 7 oct 2021;385(15):1407-19.
6. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 15 août 2013;122(7):1114-21.
7. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*. avr 2006;91(4):460-6.
8. Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol*. 3 juin 2020;11:946.
9. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol*. déc 2011;4(6):607-18.
10. Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology*. 2 déc 2016;2016(1):690-7.
11. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. avr 2002;69(4):258-71.
12. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev*. mai 2012;26(3):107-15.
13. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 6 nov 2014;124(19):2930-6.
14. Lecouffe-Desprets M, Néel A, Graveleau J, Leux C, Perrin F, Visomblain B, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: A case-control study. *Autoimmun Rev*. nov 2015;14(11):1023-8.

15. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* mai 2020;41:100648.
16. Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, Giannotta JA, Lunghi M, Ferrari A, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. *Am J Hematol.* sept 2018;93(9):E243-6.
17. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood.* 23 juill 2020;136(4):480-8.
18. Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol.* 2 juin 2020;13(6):585-97.
19. Barcellini W. Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations. *Semin Hematol.* oct 2015;52(4):304-12.
20. Peyrard T, Rouger P. La transfusion dans les anémies hémolytiques auto-immunes. *Hématologie.* sept 2009;15(5):366-77.
21. Bruno Fattizzo, Marc Michel, Anna Zaninoni, Juri Giannotta, Stephanie Guillet, Henrik Frederiksen, et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune haemolytic anaemia: a multicentre international study. *Haematologica.* 30 avr 2020;106(2):622-5.
22. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood.* 16 sept 2010;116(11):1831-8.
23. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet AS, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev.* avr 2015;14(4):304-13.
24. Murakhovskaya I. Rituximab Use in Warm and Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med.* 13 déc 2020;9(12):4034.
25. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm autoimmune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study): Rituximab for wAIHA in adults. *Am J Hematol.* janv 2017;92(1):23-7.
26. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy *versus* glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* nov 2013;163(3):393-9.
27. Pasquale R, Giannotta JA, Barcellini W, Fattizzo B. Bortezomib in autoimmune hemolytic anemia and beyond. *Ther Adv Hematol.* janv 2021;12:204062072110464.
28. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 11 mars 2021;137(10):1283-94.
29. Pouchelon C, Lafont C, Lafarge A, Comont T, Riviere E, Boutboul D, et al. Characteristics and outcome of adults with severe autoimmune hemolytic anemia admitted to the intensive care unit: Results from a large French observational study. *Am J Hematol.* 1 oct 2021;97(10):E371 3.

30. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 11 mars 2021;137(10):1295-303.
31. Berentsen S. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 15 avr 2004;103(8):2925-8.
32. Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma*. janv 2006;47(2):253-60.
33. Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood*. 28 oct 2010;116(17):3180-4.
34. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood*. 27 juill 2017;130(4):537-41.
35. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, Fattizzo B, Binda F, D'Adda M, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood*. 2 août 2018;132(5):547-50.
36. Jalink M, Berentsen S, Castillo J, Treon S, Crujisen M, Fattizzo B. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood*. 18 nov 2021;138(20):2002-5.
37. Röth A, Bommer M, Hüttmann A, Herich-Terhürne D, Kuklik N, Rekowski J, et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv*. 9 oct 2018;2(19):2543-9.
38. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *N Engl J Med*. 8 avr 2021;384(14):1323-34.
39. Chu CS, Braun SR, Yarbrow JW, Hayden MR. Corticosteroid treatment of hemolytic anemia associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *South Med J*. sept 1990;83(9):1106-8.
40. Imbach P, d'APUZZO V, Hirt A, Rossi E, Vest M, Barandun S, et al. HIGH-DOSE INTRAVENOUS GAMMAGLOBULIN FOR IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN CHILDHOOD. *The Lancet*. juin 1981;317(8232):1228-31.
41. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. mars 2013;13(3):176-89.
42. Negi VS, Elluru S, Sibénil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, et al. Intravenous Immunoglobulin: An Update on the Clinical Use and Mechanisms of Action. *J Clin Immunol*. mai 2007;27(3):233-45.
43. Stasi R, Provan D. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clin Proc*. avr 2004;79(4):504-22.
44. Crowther M, Chan YLT, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood*. 13 oct 2011;118(15):4036-40.

45. Salama A, Mahn I, Neuzner J, Graubner M, Mueller-Eckhardt C. IgG therapy in autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Blut.* juin 1984;48(6):391-2.
46. Mueller-Eckhardt C, Salama A, Mahn I, Kiefel V, Neuzner J, Graubner M. Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin in autoimmune haemolytic anaemia: a clue to its mechanism*. *Scand J Haematol.* 24 avr 2009;34(5):394-400.
47. Hoppe B, Gaedicke G, Kiesewetter H, Salama AR. Response to intravenous immunoglobulin G in an infant with immunoglobulin A-associated autoimmune haemolytic anaemia. *Vox Sang.* févr 2004;86(2):151-3.
48. Wang JL, Ho MY, Shen EY. Mycoplasma pneumoniae infection associated with hemolytic anemia--report of one case. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* oct 2004;45(5):293-5.
49. John Looney R, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIg). *Best Pract Res Clin Haematol.* mars 2006;19(1):3-25.
50. Chapuis C, Guy N, Besson G. Effets indésirables des immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses. *Rev Neurol (Paris).* sept 2008;164:F203-10.
51. Fakhouri F. [Intravenous immunoglobulins and acute renal failure: mechanism and prevention]. *Rev Med Interne.* mai 2007;28 Spec No. 1:4-6.
52. Sekul EA. Aseptic Meningitis Associated with High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy: Frequency and Risk Factors. *Ann Intern Med.* 15 août 1994;121(4):259.
53. Marie I, Lévesque H. Risque thrombogène des immunoglobulines intraveineuses: mythe ou réalité? *Rev Médecine Interne.* déc 2006;27(12):905-8.
54. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve.* sept 1997;20(9):1142-5.
55. Lafarge A, Bertinchamp R, Pichereau C, Valade S, Chermak A, Theodose I, et al. Prognosis of autoimmune hemolytic anemia in critically ill patients. *Ann Hematol.* mars 2019;98(3):589-94.
56. Fattizzo B, Zaninoni A, Nesa F, Sciumbata VM, Zanella A, Cortelezzi A, et al. Lessons from very severe, refractory, and fatal primary autoimmune hemolytic anemias: Severe, refractory and fatal autoimmune hemolytic anemias. *Am J Hematol.* août 2015;90(8):E149-51.
57. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood.* mars 1987;69(3):820-6.
58. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B. New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy. *J Clin Med.* 27 nov 2020;9(12):3859.
59. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: Results in 73 patients. *Am J Hematol.* déc 1993;44(4):237-42.
60. Conley CL, Lippman SM, Ness P. Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia. A medical emergency. *JAMA.* 10 oct 1980;244(15):1688-90.

61. Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood*. 23 juill 2020;136(4):381-3.

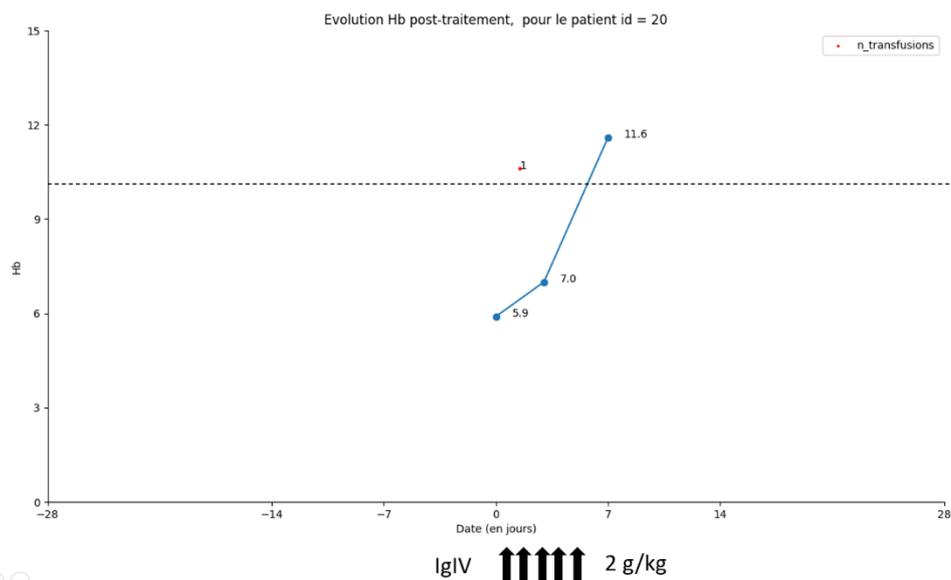
ANNEXES

Exemples représentatifs de l'évolution de l'hémoglobine après traitement par IgIV, en présence (ou non) de traitements concomitants et de transfusions.

Exemples de patients bons répondeurs

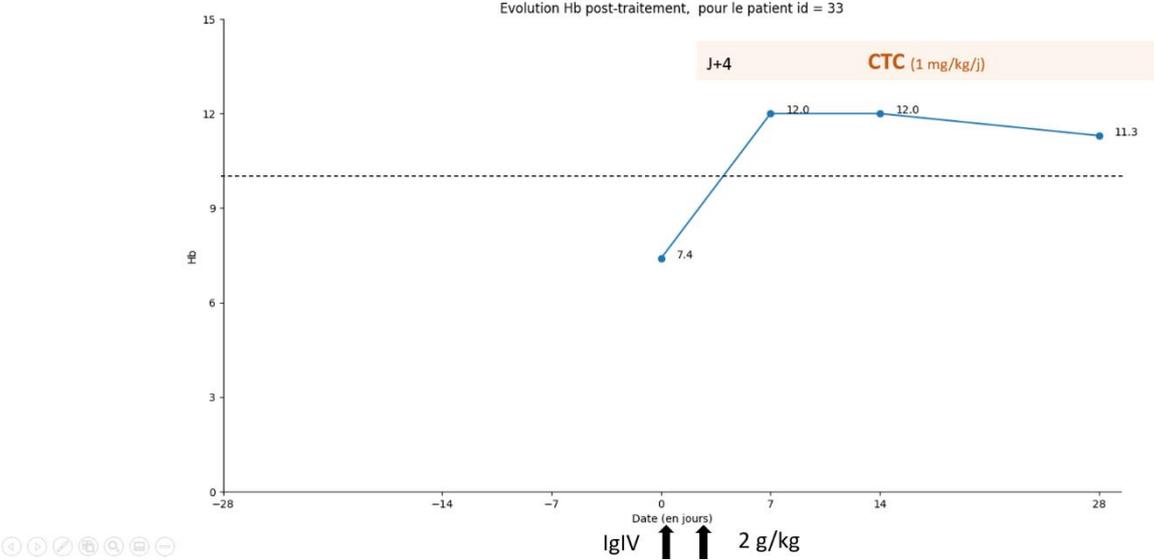
Exemple de bonne réponse avec transfusion concomitante, ne semblant pas expliquer à elle seule la réponse

Maladie des agglutinines froides



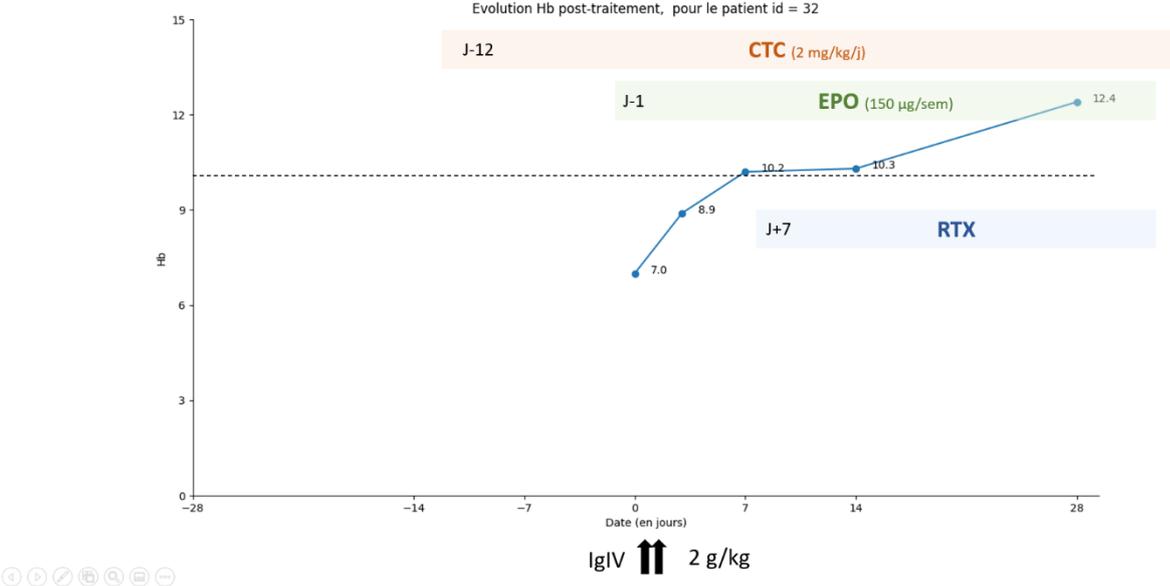
Exemple de bonne réponse avec traitement concomitant n'expliquant pas à lui seul la réponse (introduction ultérieure au traitement par IgIV)

AHAI Mixte primaire



Exemple de bonne réponse, avec traitements concomitants pouvant contribuer à la réponse observée

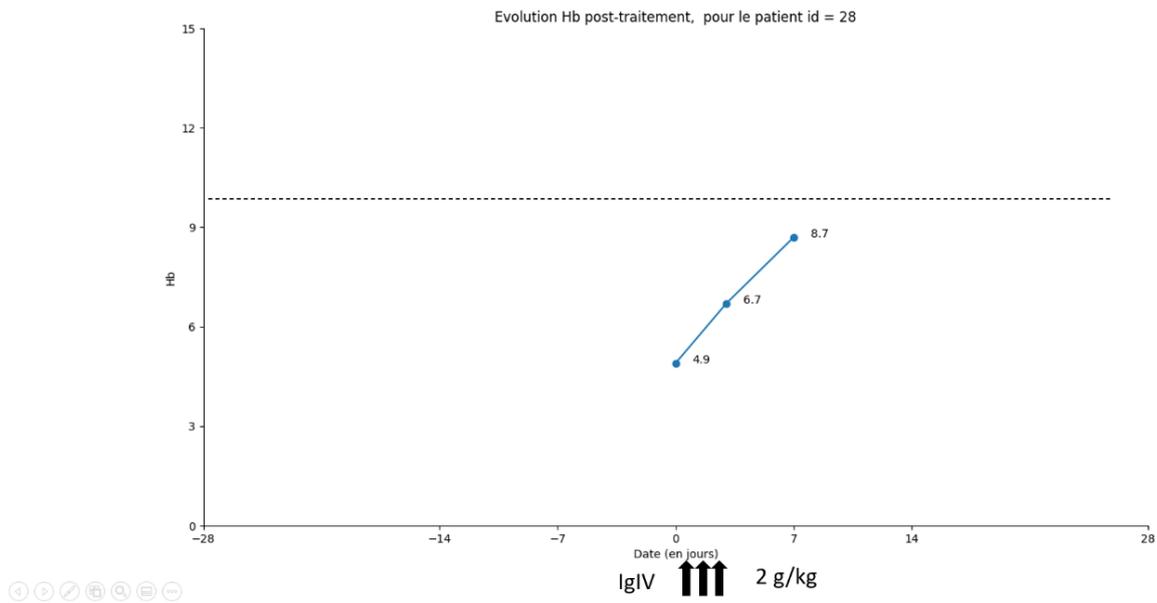
AHAI Mixte secondaire (LAI)



Exemples de patients répondeurs

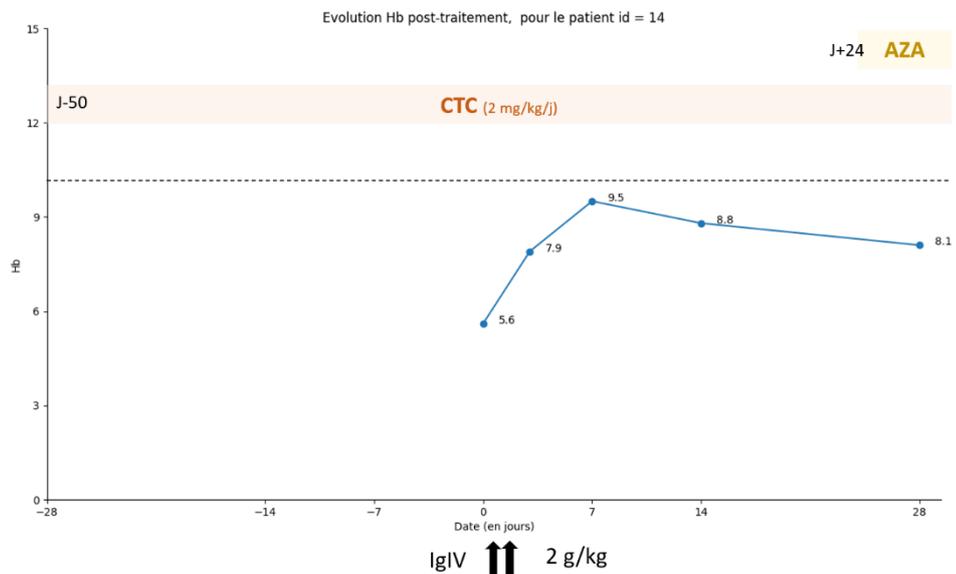
Sans traitement concomitant

Maladie des agglutinines froides

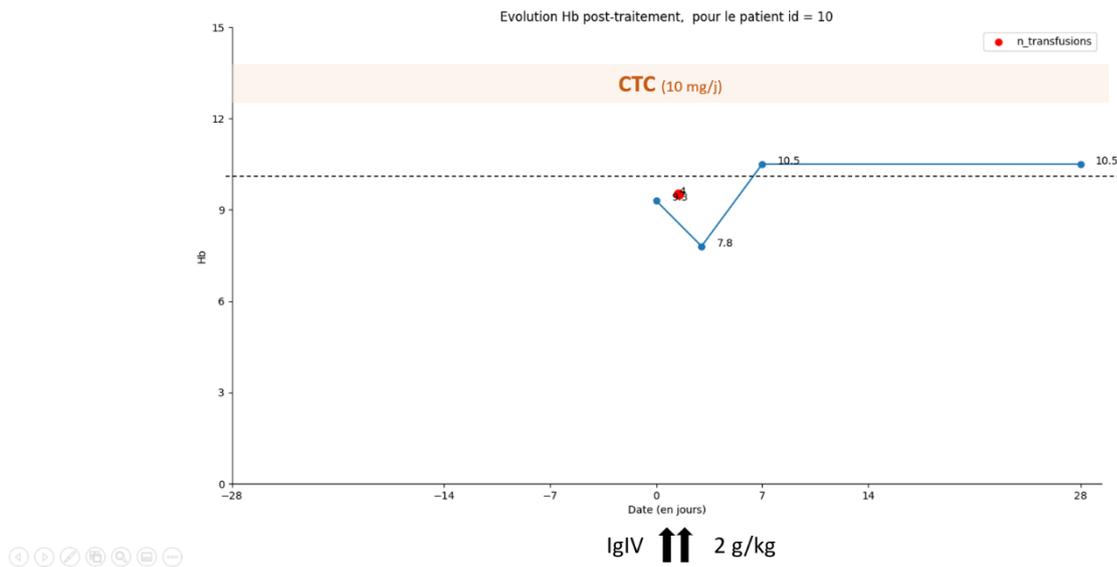


Traitements concomitants ne semblant pas expliquer à eux seuls la réponse

AHAI à Ac chauds primaire

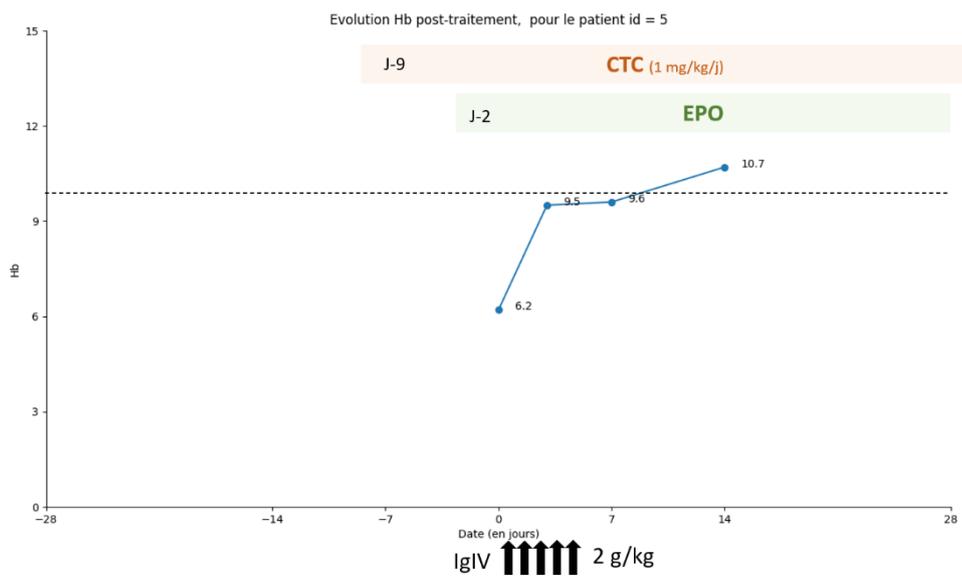


AHAI à anticorps chauds secondaire (DICV)



Traitements concomitants pouvant contribuer à la réponse observée

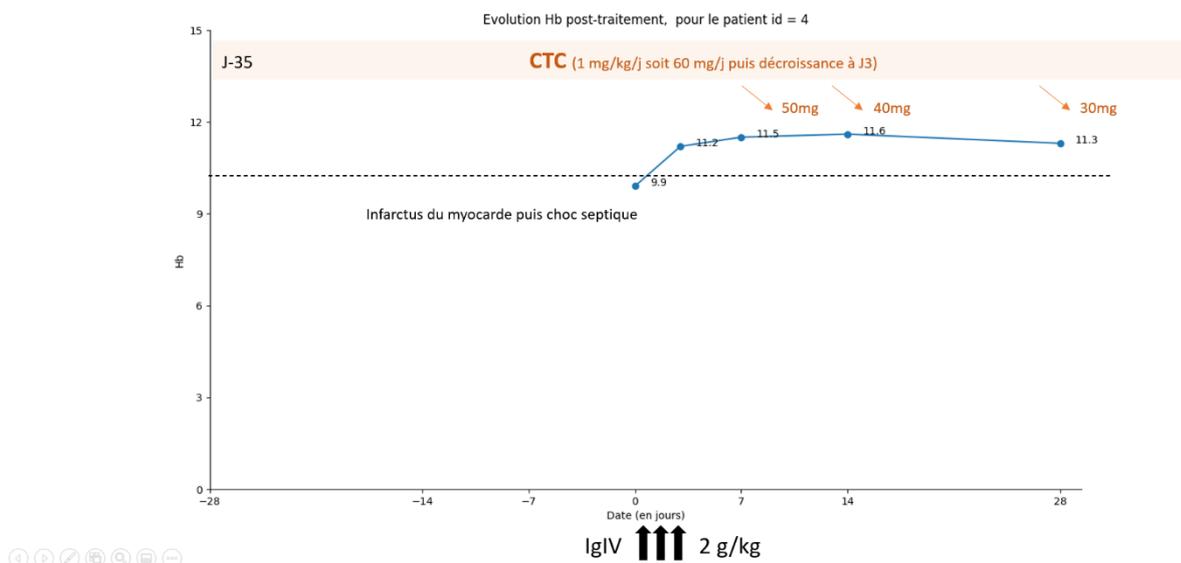
AHAI à Ac chauds secondaire (DICV)



Exemples de patients « Non répondeurs » (gain d'hémoglobine ≤ 2 g/dL)

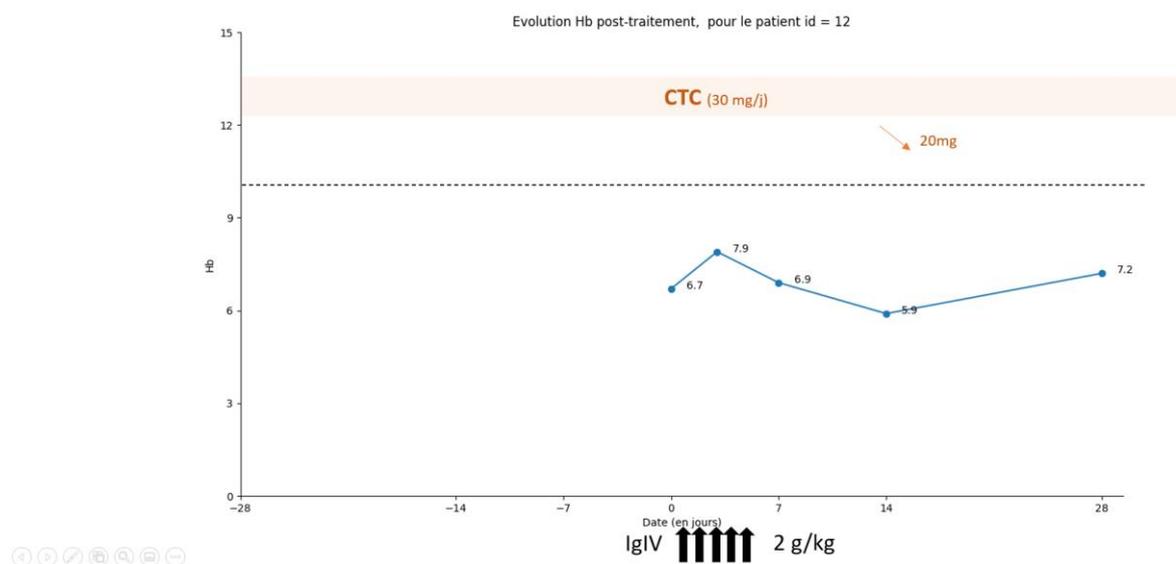
Probable effet des IgIV mais gain d'hémoglobine ≤ 2 g/dL

AHAI à Ac chauds primaire



Absence d'effet des IgIV

Maladie des agglutinines froides



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RÉSUMÉ

Utilisation des immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses au cours des anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte : série rétrospective multicentrique de 34 cas

Introduction

Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) de l'adulte constituent un groupe de pathologies rares et hétérogènes. Les formes sévères sont associées à une morbidité et à une mortalité importante. Leur prise en charge immédiate au-delà du support transfusionnel n'est pas codifiée. Les immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses (IgIV) sont parfois utilisées dans cette situation, mais les données de la littérature, qui reposent essentiellement sur une étude rétrospective ancienne, montrent un taux d'efficacité faible.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective, multicentrique. Les critères d'inclusion étaient : 1) âge >18 ans ; 2) diagnostic d'AHA avec test de Coombs direct positif, quel qu'en soit le profil ; 3) traitement par IgIV administré pour la prise en charge de l'AHA. Étaient exclues les anémies hémolytiques (AH) non auto-immunes (AI), les AH présumées AI à test de Coombs négatif, et les patients avec AHA ayant reçu des IgIV pour une indication autre que l'AHA. Le critère principal de réponse était évalué à J7. La réponse était définie par une augmentation du taux d'hémoglobine (Hb) ≥ 2 g/dL comparée au taux avant IgIV. Une bonne réponse était définie par l'obtention d'un taux d'Hb ≥ 10 g/dL avec un gain ≥ 2 g/dL d'Hb. Dans les autres situations, les patients étaient classés comme non répondeurs.

Résultats

Au total, 34 patients issus de 14 centres ont été inclus. Il s'agissait de 18 femmes (53%) et 16 hommes (47%), d'âge médian au diagnostic de 59 ans [19 ; 91]. Vingt-trois patients (67%) étaient atteints d'une AHA à anticorps (Ac) chauds, parmi lesquels 7 patients avec un syndrome d'Evans, 6 (18%) étaient atteints d'une AHA à Ac froids et 5 (15%) d'une AHA mixte. L'AHA était secondaire chez 12 patients (35%) : 3 déficits immunitaires, 3 hémopathies lymphoïdes, 2 hémopathies myéloïdes, 2 infections, 1 lupus érythémateux systémique, 1 traitement par anti-PD1. La justification mise en avant par les cliniciens pour le recours (hors AMM) aux IgIV était par ordre décroissant : la sévérité de l'AHA dans 82% des cas et/ou une dépendance transfusionnelle (41%), une cortico-résistance (38%) ou encore une suspicion de facteur déclenchant infectieux (32%). Le nadir d'Hb avant IgIV était de 4,2 g/dL [1,7 ; 7,6 g/dL]. Le recours aux IgIV s'est fait au diagnostic initial d'AHA dans 22 cas (65%) ou à l'occasion d'une rechute dans 12 cas (35%). La majorité des patients (94%) ont reçu des IgIV à la posologie de 2g/kg. Lors de l'administration des IgIV, la plupart des patients (79%) étaient sous corticothérapie. Les principaux autres traitements associés étaient l'EPO recombinante (41%) et le Rituximab (32%). Quatre patients ont eu des échanges plasmatiques et 2 ont eu un traitement par Eculizumab. Concernant le critère de jugement principal d'efficacité, 16 patients sur les 34 patients évaluables (47%) étaient jugés répondeurs à J7, parmi lesquels 3 (9%) avaient une bonne réponse. Une variable est significativement associée à la réponse : avoir des IgIV au diagnostic plutôt que des IgIV lors d'une rechute. En termes de tolérance, un seul épisode thrombotique a été observé : thrombose de l'artère splénique avec infarctus splénique à J5 de l'initiation du traitement (à noter, infection à SARS-Cov2 concomitante).

Conclusion

Sur la base de cette analyse rétrospective, les immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses semblent avoir une certaine efficacité à court terme pour le traitement des AHA sévères, à leur phase aiguë. Cette efficacité est observée chez près de 50% des patients.

La tolérance de ce traitement semble acceptable. Ce taux de réponse est supérieur à celui rapporté précédemment dans la littérature par Flores et al. (30%). Néanmoins, au-delà des seules transfusions, le fait que les patients aient reçus d'autres traitements concomitants ne permet pas d'exclure une surestimation de ce taux de réponse.

Mots-clés : Anémie hémolytique auto-immune ; anémie hémolytique à anticorps chauds ; anémie hémolytique à anticorps froids ; anémie hémolytique mixte ; immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses