

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 068

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES Médecine Interne

par

Marie LECOUFFE DESPRETS

née le 6 novembre 1986 à Saint Martin Boulogne (62)

Présentée et soutenue publiquement le 23 février 2015

**ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE A AUTO-ANTICORPS
CHAUDS ET MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE :**

UNE ETUDE CAS-CONTROLE

Président : Professeur Mohamed Hamidou

Directeur de thèse : Docteur Antoine Néel

ABSTRACT

Background: The occurrence of venous thromboembolic events (VTE) during warm autoimmune haemolytic anaemia (wAIHA) is apparent in several published series. Little is known about the presentation and risk factors for VTE in this setting.

Objectives: The aim of our study was to determine the frequency, the presentation and the risk factors for VTE associated with wAIHA.

Methods: A single centre retrospective study of adults patients (>18 years) followed for wAHAI (excluding cancer or hematologic malignancies) between January 2009 and April 2013 at our institution was conducted. All VTE episodes occurring during follow-up were retrieved by chart review and phone interviews. VTE presentation and circumstances were reported. The characteristics of patients with or without VTE were compared.

Results: Forty patients were included, with median age at diagnosis 64.5 years [14-86]. WAIHA was idiopathic in 24 patients (60%). Twelve patients (30%) had Evans syndrome. Mean lowest haemoglobin level during follow-up was 6.6 g/dL [3.7-11.5]. All patients except one (98%) received at least one course of corticosteroids. Additional treatment (immunosuppressant and/or rituximab) and splenectomy were used in 14 (35%) and 9 (22.5%) patients, respectively. Antiphospholipids (APL) were positive in 4/18 patients (22%). Eight patients (20%) presented a VTE after the appearance of wAIHA, at a mean age of 52.5 years [20-82]. All patients had pulmonary embolus (PE), including 3 bilateral PE, associated with a deep venous thrombosis in 4 patients. At the time of VTE all patients except one suffered acute haemolysis (median haemoglobin level: 7 g/dL). Six out of 8 VTE occurred in outpatients and despite a low Padua VTE risk score. No patient with VTE had APL. Among the entire cohort, more than half the patients had at least one usual VTE risk factor. However, their frequency was similar in patients with or without VTE. By contrast, lowest haemoglobin level was significantly lower in patients that experienced VTE (5.3 vs. 7.2 g/dL, $p=0.016$). During the first episode of wAIHA, patients with concurrent VTE had a more pronounced anaemia (5.3 vs. 7.4 g/dL, $p=0.026$). At the time of VTE, anaemia was more severe when no other precipitating factor was present (6 vs. 8.9 g/dL, $p=0.04$).

Conclusion: In our cohort, 20% of patients with wAIHA presented a VTE. The vast majority of VTE occurred during haemolytic flares and were not attributable to usual VTE risk factors. VTE prophylaxis appears advisable in any patient admitted for wAIHA, irrespective of its VTE risk factors. Prophylaxis also seems reasonable for outpatients with marked anaemia.

SERMENT MEDICAL

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. Reçu 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.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Mohamed Hamidou, président du jury

Vous êtes à l'origine de ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre écoute tout au long de son élaboration ainsi que de tout mon internat. Merci également pour vos qualités humaines et pédagogiques si appréciables.

Au Professeur Pierre Pottier, membre du jury

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour vos commentaires et vos remarques en tant que médecin vasculaire.

Au Professeur Philippe Moreau, membre du jury

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour vos remarques et vos compétences d'hématologue concernant ce sujet multidisciplinaire.

Au Docteur Catherine Ternisien, membre du jury

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour vos commentaires et l'intérêt porté à ce sujet, plus spécialement du point de vue de l'hémostase.

Au Docteur Antoine Néel, mon directeur de thèse

Un immense merci pour l'aide apportée à la réalisation de ce travail, pour tout le temps passé à travailler les statistiques et à la relecture attentive du texte, pour tes remarques judicieuses et ta disponibilité.

Au Docteur Julie Graveleau, mon co-directeur de thèse

Un immense merci pour m'avoir dirigée au début de cette thèse, pour ta bonne humeur et ta bienveillance, pour ta relecture et tes commentaires.

Au Docteur Christophe Leux, médecin épidémiologiste

Merci pour votre aide si précieuse et votre patience pour la réalisation des statistiques.

Au Docteur Béatrice Visomblain, médecin de l'EFS de Nantes

Merci pour m'avoir communiqué les listes de tests de Coombs positifs, malgré les difficultés du logiciel, et pour m'avoir permis de visiter votre laboratoire.

Aux Docteurs Jérôme Connault et Mathieu Artifoni, médecins vasculaires

Merci pour avoir répondu à mes nombreuses questions concernant le domaine de la médecine vasculaire et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Je dédie cette thèse ...

A mon cher mari Laurent, pour son amour inconditionnel, son soutien dans les moments difficiles, sa capacité de discernement et sa force d'âme en toutes circonstances.

A notre fils Paul, source de tant de joie, rayon de soleil au cours de cet internat.

A ce 2^{ème} enfant attendu avec bonheur pour juin 2015, qui a suivi les derniers mois de préparation de cette thèse aux premières loges...

A mes chers parents, pour leur amour qui m'a permis d'être celle que je suis aujourd'hui, pour leur soutien tout au long de mes études de médecine, notamment pour avoir insisté pour que je ne change pas de voie, un peu désabusée en deuxième année de médecine !

A mes grands-parents, qui ne pourront pas être présents lors de la soutenance de cette thèse du fait de la distance et de leur âge, mais que je sais si fiers de moi.

A mes sœurs Aurélie et Camille, pour tant de bons moments partagés durant mon enfance... et qui continuent, même devenues adultes.

A mes beaux-parents Blandine et Ignace, pour leur accueil, leur affection et leur soutien.

A mes sous-colleuses de D4, Ester, Mathilde et Fanny, sans qui je n'aurai peut-être pas eu le classement me permettant de choisir ma ville et ma spécialité. Que de bons moments partagés ensemble en préparant le concours de l'ECN, malgré le stress !

A mes co-internes actuels Benjamin, Clément et Maxime, qui ont dû me supporter enceinte et préparant ma thèse les mois avant la soutenance. Merci pour votre compréhension et votre bienveillance.

A tous les médecins du service de médecine interne de Nantes, en particulier ceux que je n'ai pas cités ci-dessus (notamment Dr Agathe Masseau, Dr Thierry Ponge et Dr Christian Agard), qui m'ont transmis des connaissances précieuses au fil des stages.

A tous ceux que j'ai croisés au cours des stages d'externe puis des semestres d'interne au sein de différents services hospitaliers de Paris, Nantes, Le Mans ou Tours (médecins, internes, infirmier(e)s ou aide-soignant(e)s), qui m'ont donné l'exemple et l'envie d'être un bon médecin.

A tous les patients que j'ai soignés et qui m'ont touchée par leur confiance envers les soignants, leur gentillesse malgré les difficultés de la maladie et leur confiance en l'avenir.

Enfin, à Dieu, que je ne peux omettre de mentionner tant la foi qui m'habite a une grande place dans ma vie, surtout dans mon quotidien de jeune médecin.

PLAN

A. Introduction 8

1. Généralités sur les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)
2. Physiopathologie des AHAI
3. Risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) au cours des hémolyses
4. AHAI et thrombose veineuse
 - a) Risque de MTEV au cours des maladies auto-immunes
 - b) Risque de MTEV au cours de l’AHAI
 - 1) Historique des grandes séries
 - 2) Etudes épidémiologiques comparatives
 - 3) Déterminants du risque de MTEV au cours de l’AHAI
5. Justificatif et objectif de l’étude

B. Matériel et Méthodes..... 21

1. Design de l’étude
 - a) Population étudiée
 - b) Recueil de données
2. Analyses statistiques
3. Données éthiques

C. Résultats..... 26

1. Caractéristiques des patients inclus
 - a) Caractéristiques générales des patients
 - b) Étiologies des AHAI
 - c) Traitements
2. Facteurs de risque de MTEV
3. Caractéristiques générales des événements TEV
4. Comparaison des patients avec et sans MTEV+
5. Circonstances de survenue et facteurs déclenchants de MTEV

D. Discussion..... 36

1. Fréquence et présentation clinique de la MTEV associée à l’AHAI
2. Rôle propre de l’anémie hémolytique
3. Rôle des facteurs de risque et facteurs déclenchants associés
4. Rôle de la splénectomie
5. Rôle des antiphospholipides
6. Limites de l’étude
7. Quelle prévention thromboembolique au cours des AHAI ?

E. Conclusion..... 44

Bibliographie..... 45

Annexe..... 48

A. Introduction

1. Généralités sur les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une pathologie auto-immune rare qui touche à la fois les enfants et les adultes. Elle se caractérise par une hémolyse liée à la présence d'auto-anticorps type IgG ou IgM (ou plus rarement IgA) dirigés contre les antigènes de la surface des hématies.

L'incidence annuelle est de 1/80 000 à 1/100 000 habitants (1). Le diagnostic peut être porté à tout âge, mais en majorité après 40 ans avec un pic d'incidence au cours de la 7^{ème} décennie (2).

Le diagnostic biologique d'AHAH repose sur la mise en évidence d'une anémie d'intensité variable, hémolytique (haptoglobine basse ou effondrée, taux de bilirubine non conjuguée et/ou de LDH augmenté, classiquement régénérative, avec un test de Coombs direct (test direct à l'antiglobuline) positif (de + à ++++)). La réalisation d'un test de Coombs indirect avec une éventuelle technique d'élution peut être nécessaire pour distinguer un auto-anticorps d'un allo-anticorps dans certaines circonstances (transfusions itératives, médicaments potentiellement inducteurs d'hémolyse, etc.).

L'anémie peut être arégénérative dans 3 circonstances : une érythropoïèse inefficace du fait d'une carence en folates associée, une action directe des auto-anticorps sur les réticulocytes ou une infection concomitante par le parvovirus B19, responsable d'une erythroblastopénie.

Il existe deux principaux types d'AHAH. Les AHAH à auto-anticorps « chauds » représentent 60 à 80% des cas chez l'enfant comme chez l'adulte, avec une activité hémolytique optimale à 35-40°C et un test de Coombs habituellement IgG +/- complément. Les AHAH à auto-anticorps « froids » (encore appelés agglutinines froides) sont moins fréquentes. Les anticorps sont actifs à moins de 30°C (optimum thermique à 4°C) et le test de Coombs est généralement de type complément.

L'AHAH peut être idiopathique ou associée à une maladie sous-jacente (AHAI secondaire), ce qui représente environ 50% des AHAH de l'adulte (1).

Les circonstances ou maladies associées aux AHAI secondaires sont nombreuses mais peuvent être regroupées dans plusieurs grandes catégories:

- Infections, virales ou bactériennes, tel que *Mycoplasma Pneumoniae*
- Médicaments (alphanéthylidopa)
- Maladies auto-immunes ou inflammatoires, en particulier le lupus systémique
- Déficit immunitaire primitif
- Hémopathies et maladies lymphoprolifératives, en particulier la leucémie lymphoïde chronique
- Tumeurs solides.

Le **syndrome d'Evans** est défini par l'association d'une AHAI et d'une thrombopénie auto-immune (PTI) ou d'une neutropénie auto-immune. Dans 50% des cas, chez l'enfant comme chez l'adulte, le syndrome d'Evans peut révéler ou précéder une maladie sous-jacente (3).

2. Physiopathologie des AHAI

La physiopathologie des AHAI est complexe, incluant non seulement des auto-anticorps dirigés contre les antigènes membranaires des érythrocytes mais aussi de nombreux effecteurs du système immunitaire, notamment le système du complément, les macrophages et les lymphocytes B et T (4).

Les mécanismes entraînant l'hémolyse ne sont encore que partiellement élucidés. Au cours des AHAI à auto-anticorps chauds, l'hémolyse extravasculaire semble résulter principalement de la phagocytose (via la fixation des auto-anticorps de type IgG, le plus souvent IgG1, au Facteur (Fc) gamma récepteur) et de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (2). A l'inverse, au cours des AHAI à auto-anticorps froids, l'hémolyse principalement intravasculaire semble secondaire à une cytotoxicité médiée par le système du complément, avec formation d'un complexe anticorps-antigène entraînant l'activation de la voie classique du complément (5).

De même, les mécanismes concourant à la rupture de la tolérance du soi et à la production d'auto-anticorps sont encore mal connus. Barros et al ont fait une synthèse des mécanismes actuellement supposés de l'auto-immunité au cours des AHAI (6). Les principaux sont listés ci-dessous :

- La réactivité croisée entre antigènes environnementaux ou cryptiques et auto-antigènes des globules rouges
- L'altération des mécanismes de la tolérance du soi, notamment de la présentation des auto-antigènes
- L'implication du complément dans la rupture de la tolérance du soi, notamment des molécules CR1 (CD35) et DAF (CD55). Il a ainsi été montré un déficit de l'expression de CD55 et surtout de CD59, protéines membranaires régulatrices du complément, au cours des AHAI (déficit retrouvé également dans d'autres cytopénies auto-immunes, notamment le PTI) (7)
- Des anomalies fonctionnelles des lymphocytes B et T, résultant en une activation lymphocytaire polyclonale et une altération de la balance cytokinique. On constate notamment un déséquilibre de la balance TH1/TH2 en faveur d'une activation Th2 avec production accrue d' IL4 et IL10, stimulant l'induction et la prolifération des clones B auto-réactifs (8,9). Plus récemment, il a été montré une sécrétion accrue d'IL17 au cours des AHAI, qui semble corrélée avec la sévérité de la pathologie (10)
- Enfin, des anomalies dans le nombre et/ou la fonction des lymphocytes T (LT) CD4+ CD25+ régulateurs, impliqués dans la tolérance du soi périphérique. Plusieurs modèles animaux sont en faveur de cette hypothèse, mais peu de données expérimentales sur l'homme sont disponibles actuellement sur l'implication des LT régulateurs dans l'AHAI (4). Il a néanmoins été montré un taux significativement plus faible (4.63% vs 9.76%) de LT régulateurs au cours des AHAI par rapport aux sujets sains (11).

3. Risque de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) au cours des hémolyses

L'hémolyse correspond à la destruction prématurée des globules rouges, raccourcissant leur durée de vie qui est, en situation physiologique, de 120 jours.

Les anémies hémolytiques sont classées en deux grands groupes. Tout d'abord, les **anémies hémolytiques corpusculaires**, qui peuvent être congénitales (hémoglobinopathies dont principalement la drépanocytose et les thalassémies ; anomalies de la membrane des globules rouges dont la microsphérocytose héréditaire ; déficits enzymatiques dont principalement le déficit en G6PD) ou acquises (hémoglobinurie paroxystique nocturne).

Elles s'opposent aux **anémies hémolytiques extra-corporelles**, parmi lesquelles l'AHAI mais aussi les causes immuno-allergiques, toxiques, infectieuses ou mécaniques (micro-angiopathie thrombotique).

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une anémie hémolytique classiquement associée à la survenue d'événements thrombotiques veineux, qui sont la principale cause de mortalité au cours de cette pathologie (12). L'HPN est la seule anémie hémolytique corporelle acquise, par mutation du gène PIG-A entraînant un déficit en protéine membranaire-« ancre » GPI (glycosyl-phosphatidylinositol). Le GPI est un glycolipide membranaire qui lie plusieurs protéines de surface à la membrane cellulaire des cellules hématopoïétiques, dont les protéines de surface régulatrices du complément CD55 et CD59. Leur absence entraîne une hémolyse intravasculaire médiée par le complément, notamment par le complexe d'attaque membranaire. L'HPN peut également entraîner une hypoplasie médullaire dont la physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée (7,12).

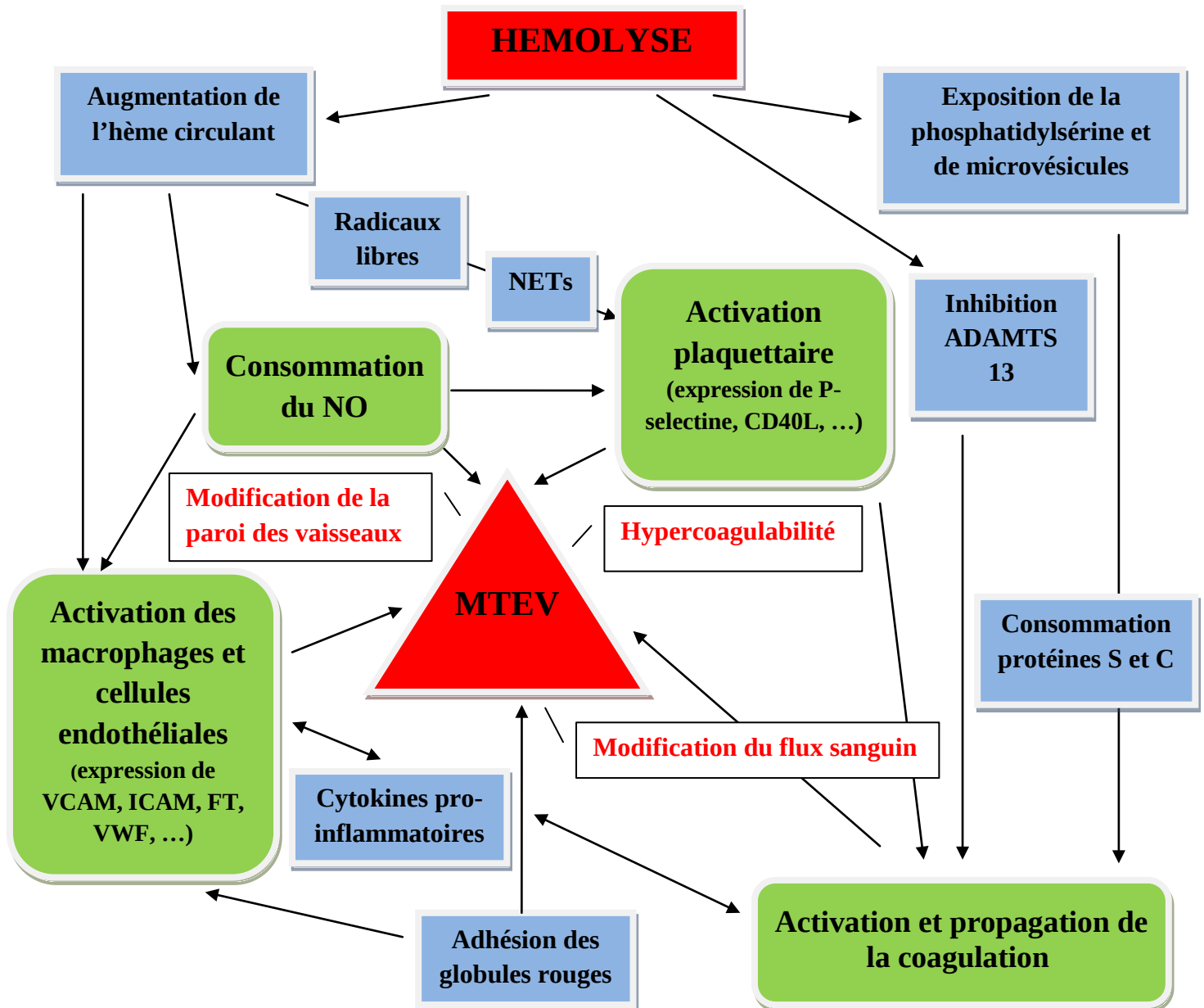
Les mécanismes pro-thrombotiques au cours de cette maladie semblent multiples : les plaquettes déficientes en CD55 et CD59 activées par le complément, générant des microparticules pro-thrombotiques ; l'activation et l'aggrégation plaquettaire multifactorielle ; la séquestration du NO par l'hémolyse ; l'activation du complément (notamment du facteur C5a) résultant en la production de cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL8, TNF alpha...) ; ou encore un défaut de fibrinolyse secondaire à l'absence de plusieurs protéines liées au GPI, potentiellement pro-thrombogènes (12,13). Le traitement par eculizumab (anticorps anti C5), permettant l'inhibition terminale de la voie du complément, est efficace dans la prévention des thromboses liées à l'HPN et est indiqué lors de la survenue d'événements thrombotiques aigus en association avec l'anticoagulation curative (13).

Les **hémoglobinopathies** sont également connues pour être pourvoyeuses de MTEV. Une étude cas-témoin de grande amplitude menée aux Etats-Unis de 2001 à 2006 a montré que l'incidence de l'embolie pulmonaire est augmentée de 50 à 100 fois chez les patients drépanocytaires (0.55-0.52%) par rapport dans la population générale (0.0039%-0.0058%) (14). Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude rétrospective sur 25 ans à partir d'une base de données américaine, montrant une plus haute prévalence d'embolie pulmonaire chez des patients hospitalisés drépanocytaires de moins de 40 ans par rapport à des sujets contrôles afro-américains appariés pour l'âge (0.44% vs 0.12%) (15). En revanche, l'incidence de thrombose veineuse profonde n'était pas augmentée chez les patients

drépanocytaires de moins de 40 ans dans cette étude. Dans ces études, le rôle physiopathologique propre de la drépanocytose est difficile à évaluer compte tenu de la fréquence des facteurs pro-thrombotiques surajoutés, comme des hospitalisations itératives ou l'utilisation de cathéters centraux (16).

Une revue des **mécanismes pro-thrombotiques au cours des anémies hémolytiques** a été réalisée par Ataga *et al* en reprenant la triade de Virchow, qui schématise les 3 grandes voies menant à la formation d'une thrombose veineuse : l'hypercoagulabilité, la stase veineuse et les anomalies de la paroi vasculaire (17). Ces mécanismes, dont L'Acqua *et al* ont également très récemment effectué la synthèse (18), sont illustrés dans la **figure 1**. Il s'agit principalement ceux-ci :

- **Les anomalies de membrane des globules rouges**, avec exposition anormale de la **phosphatidylsérine** (constituant de la membrane cellulaire normalement située sur le versant intra-cellulaire), entraînant la formation d'un signal d'apoptose, l'activation des voies enzymatiques impliquées dans la coagulation (dont la formation de thrombine) et la modification des propriétés d'adhérence des globules rouges (19,20).
- Les **microparticules** issues de la destruction des globules rouges dans la circulation sanguine, corrélées à l'augmentation de marqueurs de fibrinolyse et d'activation de la coagulation (21,22). Ces microparticules exposent des phospholipides anioniques de la surface membranaire (dont la phosphatidylsérine), qui sont des points d'attache des certains complexes de la coagulation (notamment facteurs prothrombinase (FVa-Xa) et ténase (VIIIa-IXa)) (23). Il a été montré que les érythrocytes altérés au cours des thalassémies entraînent une activation plaquettaire et la conversion de pro-thrombine en thrombine, surtout chez les patients splénectomisés (15).
- L'augmentation du **facteur tissulaire**, principal initiateur de la coagulation, par la libération d'hème intra-vasculaire, les cytokines pro-inflammatoires et l'augmentation du CD40 ligand soluble (24).



drépanocytose (19). Au cours de la thalassémie, plusieurs éléments orientent vers une activation plaquettaire : l'augmentation des métabolites urinaires de la prostacycline (PGI₂) et du thromboxane (TXA₂), l'augmentation de l'expression plaquettaire du CD62P (P-selectine) et du CD 63, une aggrégation plaquettaire anormale ainsi qu'une réduction de la durée de vie des plaquettes (25).

- **La modification du flux sanguin** par la consommation de NO et l'adhésion des globules rouges à l'endothélium (17).
- **La consommation du NO** (Nitric Oxyde) par l'hémoglobine libre et l'enzyme Arginase Erythrocytaire libérée dans le secteur intravasculaire, transformant le NO en L-Arginine. Le NO a un effet anti-prothrombotique par l'inhibition de l'activation plaquettaire et de la synthèse du facteur tissulaire, et un effet vasodilatateur en s'associant à la guanylate cyclase soluble (26). La consommation du NO entraîne une vasoconstriction en partie secondaire à l'augmentation du taux d'endothéline-1 (puissant vasoconstricteur sécrété par l'endothélium vasculaire) et favorise l'activation plaquettaire.
- Enfin, il a récemment été découvert au cours de l'hémolyse que l'hème circulant pouvait induire la mort des neutrophiles par NETose, en partie médiée par le stress oxydatif (18). La NETose est un type de mort cellulaire programmée du polynucléaire neutrophile récemment découverte et qui se caractérise par le relargage de filaments de chromatine et de protéines appelés **NET (Neutrophil Extracellular Trap)**. Les différents composants des NETs (ADN, histones...) semblent impliqués dans la formation des thromboses veineuses, en partie par la formation de thrombine et l'activation plaquettaire.

4. AHAI et thrombose veineuse

a) Risque de MTEV au cours des maladies auto-immunes

Le risque de MTEV au cours des maladies auto-immunes (MAI) est largement décrit dans la littérature. Une importante étude de cohorte suédoise a montré un plus grand risque d'EP à 1 an chez des patients sans antécédent d'hospitalisation antérieure pour un événement MTEV, admis à l'hôpital pour diagnostic ou suivi d'une MAI (parmi 33 étudiées) par rapport à la population totale de Suède (risque augmenté de 6,38 fois, IC 95% 6,19-6,57) (27). Chacune des 33 maladies étudiées, dont l'AHAI, était associée à un plus grand risque d'EP à

1 an. Le risque global d'EP diminuait ensuite avec le temps (à plus de 10 ans, ce risque était estimé à 1.04, IC 95% 1,00-,107). Dans une étude anglaise publiée en 2011 le risque de MTEV chez des patients admis à l'hôpital pour une MAI a été calculé à partir de trois bases de données de 1963 à 2008, analysant au total plus de 4 millions de patients (28). Les MAI à plus haut risque de MTEV étaient le lupus systémique (Risque relatif (RR) entre 3,61 et 4,60, $p < 0,001$) et la périartérite noueuse (RR entre 2,88 et 4,36, $p < 0,001$). Le risque de MTEV était aussi largement significatif dans l'AHAI, avec un RR entre 2.83 et 3.83 ($p < 0,001$). Les MAI classiquement retrouvées dans les études comme étant les plus à risque de MTEV sont le lupus érythémateux systémique (LES), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la maladie de Behçet et les vascularites nécrosantes systémiques (27–30). Plusieurs mécanismes sont impliqués : certains sont propres aux MAI, comme les APL, et d'autres sont communs à tout état inflammatoire chronique (29).

b) Risque de MTEV au cours de l'AHAI

1) Historique des grandes séries

Bien que le risque de MTEV au cours de l'AHAI ait été signalé de longue date, peu de données précises existent à ce sujet, ce qui s'explique entre autres par la rareté de cette affection. C'est dans les années 1960 qu'Allgood *et al* ont les premiers insisté sur cette complication (31): dans leur série prospective sur 10 ans de 47 patients avec AHAH à auto-anticorps chauds l'embolie pulmonaire était la principale cause de décès (4/11, 28%). Cette cohorte était constituée de 60% femmes et de 40% d'hommes, d'âge moyen 48.6 ans. L'hémoglobine au diagnostic était dans 45% des cas inférieure à 7,5g/dl, dans 45% des cas entre 7 et 10g/dl et dans 10% des cas supérieure à 10g/dl. Sur les 5 patients ayant présenté une thrombose veineuse, tous étaient splénectomisés, et 1 seul patient a survécu. Les caractéristiques de ces patients sont décrites dans le **tableau 1**.

En 2002, Hendrick *et al*. insistaient sur ce risque et montraient que dans leur centre l'utilisation d'une prophylaxie anti-thrombotique avait diminué la survenue de MTEV (32). Après la constatation de 3 embolies pulmonaires fatales, dont une en ambulatoire, une prophylaxie anti-thrombotique fut systématiquement introduite à partir de 1992 dans leur service pour toute AHAH en poussée d'hémolyse, y compris en ambulatoire jusqu'à stabilisation de l'hémolyse. Parmi les 6 événements de MTEV constatés dans cette étude, 5 sont survenus parmi les 16 épisodes d'hémolyse sans prophylaxie, contre 1 parmi les 21 épisodes avec prophylaxie.

Tableau 1. Caractéristiques des patients MTEV + dans la série d'Allgood et al (31)

	Age	Type MTEV	Plq (G/l)	Hémolyse	Splénectomie	Décès
1	62 ans	EP massive	355	Oui (récidive)	Oui (- 8 ans)	oui
2	28 ans	EP multiples	385	Oui (récidive)	Oui (-3 ans)	oui
3	40 ans	EP multiples	ND	ND	Oui (-2 mois)	oui
4	?	EP	615	ND	Oui (-2 semaines)	non
5	54	EP	560	Oui	Oui (-2 ans)	oui

EP : embolie pulmonaire, Hb : hémoglobine, Plq : plaquettes, ND : donnée non disponible.

Au total 7 séries d'AHAI rapportent des données concernant la fréquence des thromboses chez les patients atteints d'AHAI. Ces données sont résumées dans le **tableau 2**. Parmi ces études deux rapportent des données concernant le risque thrombotique général, incluant donc, outre la MTEV, la pathologie artérielle mais aussi thromboses veineuses splanchniques, à rattacher à la splénectomie. Dans les 5 études rapportant spécifiquement la fréquence de la MTEV celle-ci varie de 11 à 27% des patients.

Tableau 2. Séries de patients évaluant les événements de MTEV au cours des AHAI dans la littérature

Auteur	Année	Type d'analyse	Nombre de patients	Type d'AHAI	AHAI primaires	Patients avec MTEV (type)	Splénectomie	Hémolyse lors de la MTEV	Commentaires
MTEV									
Allgood	1967	Rétrospective (10 ans)	47	AutoAc chauds (100%)	100%	5 (11%) (5 EP)	5/5	NS	
Pullakart	2002	Prospective (7 ans)	30	NS	87%	8 (27%) (7 TVP / 3 EP / 1 TP)	1/8	87.5 %	MTEV associée à la présence d'ACC (p=0.03)
Hendrick	2002	Rétrospective (16 ans)	28	AutoAc chauds (80%), mixtes (10%) + froids (10%); Hb <8,5 g/dl	46%	6 (21.4 %) (5 EP / 1 TVP)	0/6	100 %	
Bongarzoni	2005	Prospective (4 ans)	21	AutoAc chauds (57%) + froids (43%)	45%	0	NS	-	AHAI associée à APL (p=0,01)
Roumier	2014	Rétrospective (10 ans)	60	AutoAc chauds (54%) + mixtes (46%)	38%	12 (20%) (8 EP / 4 TP)	NS	100%	
THROMBOSES ARTERIELLES ET VEINEUSES									
Kokori	1999	Rétrospective (4 ans)	41	AutoAc chauds, associé à LS (100%)	0	10 (24%) (NS)	NS	NS	AHAI dans LS associée à thrombose (p=0.05) et IgG ACL (p=0.01) vs. autres causes d'anémies au cours du LS
Barcellini	2014	Rétrospective (35 ans)	308	AutoAc chauds (60%), mixtes (8%), froids (27%) + AHAI atypiques (5%)	100%	33 (11%) (38 thromboses, dont 11 EP / 13 TVP)	8/33	NS (79% Hb < ou = 8g/dl)	MTEV associée à la profondeur de l'anémie (p=0.024) et à la splénectomie (p=0.014)

ACC : anticoagulant circulant ; ACL : anticardiolipine ; APL : antiphospholipides ; AutoAc : auto-anticorps ; EP : embolie pulmonaire ; Hb : hémoglobine ; LS : lupus systémique ; TP : thrombose veine porte ; TVP : thrombose veineuse profonde

2) Etudes épidémiologiques comparatives

Le sur-risque de MTEV chez les patients AHAI a également été évalué dans plusieurs travaux incluant différents types de MAI. Dans l'étude suédoise déjà citée ci-dessus (27), le risque d'EP chez des patients atteints d'AHAI sans antécédent d'hospitalisation antérieure pour un événement MTEV était augmenté de 11.07 (IC 7.29-16.12) à 1 an, de 3.73 (IC 2.58-5.22) entre 1 et 5 ans de suivi et de 3.16 (IC 1.87-5.00) entre 5 et 10 ans de suivi. Le risque n'était plus significatif au-delà de 10 ans de suivi.

De façon intéressante, alors que le sur-risque thrombotique a été jusqu'à présent surtout souligné dans d'autres pathologies auto-immunes, mentionnées ci-dessus, l'AHAI tend actuellement être considérée parmi les MAI à haut risque de MTEV. Ainsi, très récemment, une étude nord-américaine a évalué le risque de MTEV au sein d'une grande cohorte de patients atteints d'une ou plusieurs MAI (AHAI, purpura thrombopénique idiopathique (PTI), polyarthrite rhumatoïde (PR) et lupus érythémateux systémique (SLE)), sur 3 ans (33). Plus de 98 000 patients ont été inclus, la très grande majorité étant atteinte de PR (70000 patients). Une AHAI isolée concernait 784 patients et 4557 patients avaient 2 pathologies ou plus. Le taux d'incidence de MTEV le plus important concernait les patients atteints uniquement d'AHAI (19.74 par 1000 personnes-années, soit un hazard ratio (HR) ajusté de MTEV à 1 an de 6,30 (IC 95%: 4.44-8.94) par rapport à la population générale). Chez les patients atteints de PTI, PR, SLE ou plus d'une de ces pathologies, les HR étaient plus faibles, respectivement de 2.95 (IC 95%: 2.18-4.00), 2.13 (IC 95%: 1.89-2.40), 4.68 (IC 95%: 4.10-5.33), et 5.11 (IC 95%: 4.26-6.14).

3) Déterminants du risque de MTEV au cours de l'AHAI

Dans les quelques séries rapportant spécifiquement le risque de MTEV au cours de l'AHAI, plusieurs pistes ont été évoquées pour tenter d'expliquer ce sur-risque, telles que le rôle de l'affection sous jacente, en particulier en cas d'hémopathie ou de syndrome des anti-phospholipides, ou celui de la splénectomie.

Dans l'étude d'Allgood *et al*, il est frappant de noter que tous les patients ayant présenté une MTEV étaient splénectomisés. Toutefois, cela n'était pas le cas dans la série d'Hendrick *et al*. (32) où seul 1 patient sur 6 ayant présenté une MTEV était splénectomisé, ni dans celle de Roumier *et al* (34). Dans cette dernière toutefois, 4 des 12 thromboses correspondaient à des thromboses splanchniques post-splénectomies. Dans la grande série

d'AHAI italienne très récemment rapportée par Barcellini (35), incluant 308 patients, la splénectomie apparaît bien comme un facteur de risque de thrombose en général. Cependant, ces événements incluaient des thromboses splanchniques vraisemblablement post-splénectomies, les circonstances de survenue des autres événements thrombotiques n'étant précisées.

En 2002, Pullakart *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude prospective de 30 patients visant à évaluer le rôle des antiphospholipides dans la survenue d'une MTEV au cours de l'AHAI (36). Cette étude a mis en évidence une association significative entre la présence d'anticoagulant circulant de type lupique (ACC) et les événements thromboemboliques. Huit patients sur 30 (27%) ont présenté une MTEV documentée, dont une 3 semaines après une splénectomie. Les APL étaient positifs chez 63% (19/30) des patients. Neuf patients (30%) avaient un ACC et 17 patients (57%) des anticorps anticardiolipides (17/30), dont 5 en IgG et 12 en IgM. Sept patients avaient à la fois ACC et anticardiolipides. Le risque relatif de développer une MTEV était significativement augmenté chez les patients ACC + (5 MTEV /9 patients ACC+ soit 63%) par rapport aux patients ACC – (RR 7,5, IC [1,25-45,2], $p= 0,03$). Il n'était pas retrouvé d'association significative entre la présence d'anticorps anticardiolipides et MTEV.

Bongarzoni *et al.* ont également évalué de façon prospective la présence d'APL chez des patients consécutifs nouvellement diagnostiqués avec une AHAI idiopathique (auto-anticorps chaud ou froid), sur 4 ans (37). Sur 21 patients inclus, 10 soit 47,6% avaient des anticorps antiphospholipides, contre 4.76% des patients contrôles appariés sur l'âge et le sexe ($p< 0,01$). Les titres d'anticorps étaient cependant faibles et la plupart étaient transitoires (6/10). De façon troublante, aucun événement thromboembolique n'a été enregistré pendant la période de suivi (moyenne 55 mois), qui était pourtant comparable à la durée de suivi moyenne de l'étude de Pullakart.

Dans la série de 308 patients de Barcellini (35), la présence d'ACC ou d'anticorps anticardiolipines (13% des patients) n'était pas associé à la survenue d'un événement thrombotique. De même, Roumier *et al.* (34) n'ont pas retrouvé d'association significative entre thrombose veineuse et antiphospholipides dans leur série de 60 patients.

Au final, aucune étude n'a à la fois évalué de façon systématique les circonstances de survenue de la MTEV (facteur déclenchant, activité de la maladie, estimation du risque de

MTEV par un score validé) et comparé la fréquence des facteurs de risques classiques de MTEV chez les patients AHAI avec ou sans MTEV.

4. Justificatif et objectif de l'étude

Comme nous l'avons vu, la MTEV est une comorbidité importante dans l'AHAI. Bien que quelques pistes aient été évoquées dans les travaux antérieurs, les déterminants de ce risque thrombotique n'ont jamais été étudiés spécifiquement.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la **fréquence et les circonstances de survenue** de la MTEV au cours des AHAI à auto-anticorps chauds, ainsi que d'en déterminer les **facteurs de risque**.

B. Matériel et Méthodes

1. Design de l'étude

a) Population étudiée

Les patients atteints d'AHAI à auto-anticorps chauds suivis au CHU de Nantes entre **janvier 2009 et avril 2013** ont été étudiés de manière rétrospective.

Les **critères d'inclusion** étaient les suivants :

- Age > 18 ans lors de l'inclusion dans l'étude.
- Anémie hémolytique (hémoglobine <12g/dL, réticulocytes élevés, haptoglobine basse ou effondrée +/- LDH augmentés) avec test de Coombs positif type IgG seul ou IgG + C3d, sans autre explication au tableau biologique.
- AHAI primaire ou secondaire.

Les **critères d'exclusion** étaient l'existence, au diagnostic d'AHAI, d'une myélodysplasie, d'une hémopathie de haut grade ou d'une néoplasie solide. Ces critères visaient à limiter les facteurs de confusion vis à vis du chiffre d'hémoglobine et du risque thrombotique du fait de l'affection sous-jacente. La présence d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) de stade A de la classification de Binet n'était pas un critère d'exclusion.

Tous les **tests de Coombs positifs** à l'Établissement Français du Sang (EFS) de Nantes entre janvier 2009 et avril 2013 ont été recherchés. Par ailleurs, les médecins du service de médecine interne de Nantes étaient invités à nous signaler leurs patients atteints d'AHAI. Les dossiers médicaux des patients présentant un test de Coombs positif type IgG seul ou IgG + C3d ont été consultés afin de vérifier la satisfaction des critères d'inclusion.

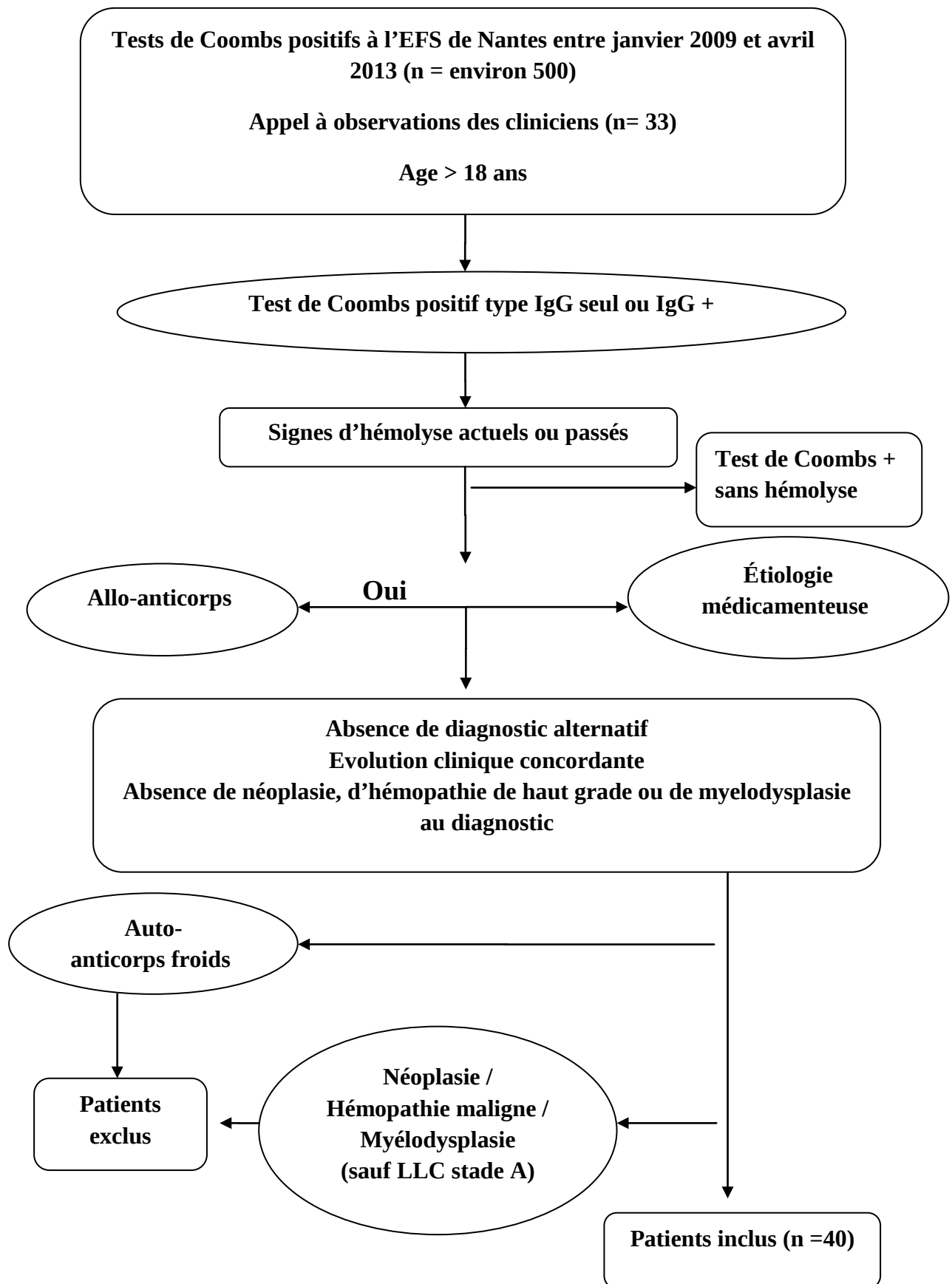


Figure 2. Diagramme de Flux

b) Recueil de données

Les **caractéristiques cliniques** des patients ont été recueillies par examen de leur dossier médical. Chaque patient et éventuellement son médecin traitant (pour les perdus de vue ou en cas d'interrogatoire non fiable) ont été contactés par téléphone. Les buts de l'étude étaient expliqués clairement et le consentement du patient était recueilli par voie orale. L'entretien consistait ensuite à rechercher par l'anamnèse la survenue d'un événement thromboembolique ou l'existence d'un facteur de risque thrombotique non mentionné dans le dossier médical. Un interrogatoire précis et standardisé a été mené en reprenant un à un chaque facteur de risque thromboembolique veineux.

Les **facteurs de risque thromboembolique veineux** recherchés étaient les suivants (en se basant sur les grandes études MEDENOX et PREVENT) :

- Antécédent personnel ou familial de MTEV
- Contraception œstro-progestative
- Traitement hormonal de la ménopause
- Obésité avec indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$
- Insuffisance veineuse
- Insuffisance respiratoire ou cardiaque
- Néoplasie active
- Présence d'APL définis par la présence d'anticoagulant circulant de type lupique, d'anticorps anticardiolipides et/ou d'anticorps antiB2Gp1 confirmés à au moins 6 semaines d'intervalle.
- Splénectomie

Les **autres éléments** recueillis à partir de l'interrogatoire et du dossier médical du patient comportaient : le mode d'installation de l'AHAI, le bilan complémentaire initial réalisé, le taux d'hémoglobine au diagnostic et celui minimal atteint au cours du suivi (pour les patients ayant présenté une rechute d'hémolyse) ainsi que le taux de plaquettes au diagnostic. L'étiologie sous jacente, la recherche d'anticorps antiphospholipides ou d'une thrombophilie

constitutionnelle, l'existence d'une splénectomie et les traitements introduits en phase initiale puis lors des rechutes éventuelles ont également été analysés.

Pour chaque épisode de MTEV, l'existence de **facteur déclenchant** était recherchée de façon standardisée, notamment une hospitalisation, une infection ou affection médicale aiguë, un alitement prolongé, une administration d'immunoglobulines intra-veineuses ou un contexte post-opératoire. Le contexte clinique (ambulatoire vs. hospitalisation), la notion d'utilisation d'une prophylaxie antithrombotique médicamenteuse et les paramètres biologiques (taux d'hémoglobine et de plaquettes, marqueurs d'hémolyse) étaient également colligés. Par ailleurs, le score de Padoue (**Annexe 1**), score prédictif de MTEV chez les patients hospitalisés en médecine, a été calculé.

Les **événements thromboemboliques veineux** étaient définis par la mise en évidence d'une embolie pulmonaire confirmée par angioscanner thoracique ou scintigraphie pulmonaire et/ou d'une thrombose veineuse profonde récente au doppler. Les thromboses portes post-splénectomie étaient exclues.

L'hémolyse intense était définie par une hémoglobine < 10 g/dl avec des marqueurs biologiques d'hémolyse.

L'hémolyse compensée était définie par une hémoglobine entre 10 et 12 g/l avec persistance des marqueurs biologiques d'hémolyse.

La rechute était définie comme la réapparition ou l'aggravation de l'anémie hémolytique, motivant une intervention thérapeutique (corticothérapie > 0.5mg/kg/j).

2. Analyses statistiques

L'ensemble des données recueillies dans l'étude ont fait l'objet d'une **analyse descriptive** incluant :

Pour les variables quantitatives : le calcul de la moyenne, la médiane, l'écart-type, l'étendue, l'intervalle interquartile et le nombre de données manquantes ; et

Pour les variables qualitatives : le nombre et le pourcentage de chaque modalité, et le nombre de données manquantes.

La recherche des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a reposé sur une comparaison des caractéristiques des patients avec et sans MTEV à l'aide des

tests statistiques usuels de comparaison de moyennes (test de Student et test de Mann-Whitney) et de pourcentages (test du chi-2 et test de Fisher). Des régressions logistiques bivariées ont également été utilisées pour calculer des odds ratios bruts avec leur intervalle de confiance à 95%.

L'ensemble des petits p a été interprété au seuil de 5%. Il n'a pas été effectué d'ajustement du risque alpha pour les comparaisons multiples.

3. Données éthiques

Cette étude a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Liberté (numéro de déclaration 1778717v0).

Elle a également été soumise à l'approbation du Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS).

C. Résultats

1. Caractéristiques des patients inclus

a) Caractéristiques générales des patients

Parmi plus de 500 patients évalués, **40** ont été inclus dans l'étude. Il s'agissait de 27 femmes pour 13 hommes, soit un sex-ratio H/F de 1/2. L'âge moyen au diagnostic était de 56 ans [14-86]. Le **tableau 3** décrit les principales caractéristiques des patients.

Tableau 3. Caractéristiques des patients

	Moyenne	Médiane	Extrêmes
Âge au diagnostic (ans)	56	64.5	14-86
Durée de suivi (ans)	6.76	3.6	0.08-33
Hb au diagnostic (g/dl)	7.46	7.3	3.9-12.4
Nadir d'Hb (g/dl)	6.75	6.6	3.7-11.5
Plq au diagnostic (G/l)	362.3	364	77-977
Nombre de patients (%)			
Étiologie de l'AHAI			
- idiopathique		24/40 (60%)	
- secondaire		16/40 (40%)	
Corticothérapie		39/40 (98%)	
Splénectomie		9/40 (22.5%)	
Azathioprine		3/40 (8%)	
Cyclophosphamide		5/40 (13%)	
Rituximab		8/38 (21%)	
Immunoglobulines intraveineuses		7/40 (18%)	
Autre immunosuppresseur		3/40 (8%)	
Récidive d'AHAI			
- aucune		26/40 (65%)	
- 1		7/40 (17.5%)	
- 2		3/40 (8%)	
- > ou = 3		3/40 (8%)	

Hb : hémoglobine, Plq : plaquettes

b) Étiologies des AHAI

Les étiologies des AHAI sont détaillées dans le **tableau 4**. Il y avait 24 patients atteints d'AHAI primaire ou idiopathique (60%) et 16 patients avec une AHAI secondaire (40%). Douze patients (30%) présentaient un syndrome d'Evans, représentant 25% des AHAI primitives et 38% des AHAI secondaires.

Les étiologies des **AHAII secondaires** étaient principalement des maladies auto-immunes (11 patients soit 69%), par ordre de fréquence :

- le lupus systémique (LS) (6 patients soit 38% des AHAI secondaires)
- la polyarthrite rhumatoïde (PR) (3 patients soit 19 % des AHAI secondaires)
- le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire (1 patient)
- l'hépatite auto-immune (1 patient).

Les autres causes d'AHAI secondaires étaient les déficits immunitaires primitifs (3 patients) et les LLC stade A (2 patients).

Tableau 4. Étiologies des AHAI secondaires

Étiologie d'AHAI secondaire	Patients (total = 16)	Evans (total= 6)
1. Maladie auto-immune	11	3
- LS	6	1
dont LS + SAPL secondaire	2	
dont LS + Gougerot-Sjögren	1	
- PR	3	0
dont PR + Gougerot-Sjögren	1	
- Gougerot-Sjögren primaire	1	1
- Hépatite auto-immune	1	1
2. Déficit immunitaire primitif	3	3
- DICV	1	1
- Syndrome de Di Georges	1	1
- Syndrome de Purtilo	1	1
3. LLC stade A	2	0

DICV : Déficit immunitaire primitif, LS : lupus systémique, LLC : leucémie lymphoïde chronique ; PR : polyarthrite rhumatoïde, SAPL : syndrome des antiphospholipides

c) Traitements

Les traitements reçus par les patients pour l’AHAI sont détaillés dans le **tableau 3**. La quasi-totalité des patients (98%) a reçu une corticothérapie générale. Parmi ceux-ci, 7 patients ont reçu des boli de méthylprednisolone par voie intraveineuse. Seule une patiente qui avait une anémie hémolytique partiellement compensée et asymptomatique sur le plan général, avec un bilan étiologique négatif, n’a pas reçu de corticothérapie.

Un traitement **immunosuppresseur** a été adjoint à la corticothérapie chez 14 patients soit 35%. Il s’agissait de rituximab pour 20% des patients (8/40), dont 3 pour une thrombopénie cortico-résistante dans le cadre de syndrome d’Evans (un Evans idiopathique, un Evans secondaire à un syndrome de Purtilo et un Evans associé à une hépatite auto-immune), d’azathioprine pour 7.5% des patients (3/40), de cyclophosphamide pour 12.5% des patients (5/40) et de chloraminophène chez une patiente avec AHAII secondaire à une LLC stade A.

Cinq patients (12.5%) ont reçu des **immunoglobulines** par voie intraveineuse, pour la majorité d’entre eux (4/5) l’indication était une thrombopénie cortico-résistante dans le cadre d’un syndrome d’Evans.

Neuf patients soit 22.5% ont été **splénectomisés**. L’indication était une thrombopénie corticorésistante dans le cadre d’un syndrome d’Evans pour 2 patients.

Huit patients (20%) ont reçu des antipaludéens de synthèse. La totalité d’entre eux avaient une AHAII secondaire à une maladie auto-immune.

2. Facteurs de risque de MTEV

Les facteurs de risque de MTEV des patients sont détaillés dans le **tableau 5** et leur distribution au sein de la cohorte dans la **figure 3**.

Dix-sept patients (42.5%) n’avaient aucun facteur de risque thrombotique connu. Vingt-trois patients (57.5%) avaient au moins 1 facteur de risque de MTEV identifié. Parmi ceux-ci, 3 patients avaient 3 facteurs de risque de MTEV ou plus.

Les **principaux facteurs de risque thrombo-emboliques** retrouvés chez les patients étaient l’insuffisance veineuse chronique, l’insuffisance respiratoire ou cardiaque chronique

et l'indice de masse corporelle (BMI) supérieur à 30kg/m² (chacun concernant 15% des patients).

Deux patients ont développé une **néoplasie** évolutive après le diagnostic d'AHAI : un carcinome urothélial invasif diagnostiqué 20 ans après l'AHAI chez une patiente de 59 ans, conduisant à son décès quelques mois plus tard, et un cancer ORL diagnostiqué 33 ans après l'AHAI chez un patient de 47 ans, traité par chirurgie et radio-chimiothérapie, décédé des suites de l'évolution locale de sa maladie moins d'un an après la chirurgie. Deux patients avaient un antécédent de néoplasie considérée en rémission complète lors du diagnostic de l'AHAI : un cancer du sein 5 ans avant le diagnostic d'AHAI chez une patiente de 75 ans, et un adénocarcinome pulmonaire opéré 2 ans avant le diagnostic d'AHAI chez un homme de 51 ans.

Les **anticorps anti-phospholipides** (APL) ont été recherchés dans moins de la moitié des cas (18/40, 45%). Parmi les 4 patients avec APL, seuls deux avaient un SAPL clinique avec antécédent de thrombose artérielle (et non veineuse). Une femme de 35 ans avait des IgG anticardiolipine à 40 U. GPL (N<10) et des IgG antiB2GP1 à 69 UI/ml (N<20), responsable d'un syndrome coronaire aigu. Une femme de 40 ans atteinte de LES avait un SAPL (sans précision retrouvée sur le plan immunologique) responsable d'un accident vasculaire cérébral ischémique en 1993. Deux autres patients avaient des APL biologiques sans épisode thrombotique clinique : des IgG anticardiolipine à 30 U. GPL (N<10), des IgM antiB2GP1 à 56 UI/ml (N<20) et un anticoagulant circulant de type lupique chez une femme de 48 ans atteinte de LS ; et des IgG anticardiolipine à 24 U. GPL (N<10) chez une patiente de 78 ans atteinte d'une hépatite auto-immune.

Enfin, cinq patients étaient sous anti-vitamine K au long cours au moment de la survenue de l'AHAI, pour un SAPL avec thrombose artérielle (2 patientes), une valve mécanique (2 patients) et une fibrillation auriculaire (1 patiente).

Tableau 5. Distribution des facteurs de risque de MTEV

Variable	Nombre de patient (%)
Antécédent personnel de MTEV	2/40 (5%)
Antécédent familial de MTEV	4/40 (10%)
Tabac actif	7/40 (17.5%)
Contraception oestroprogestative	2/40 (5%)
Traitement hormonal de la ménopause	3/40 (7.5%)
BMI > 30 kg/m2	6/40 (15%)
Insuffisance respiratoire ou cardiaque	6/40 (15%)
Insuffisance veineuse	6/40 (15%)
Néoplasie active (après le diagnostic d'AHAI)	2/40 (5%)
Antiphospholipides	4/18 (22%)

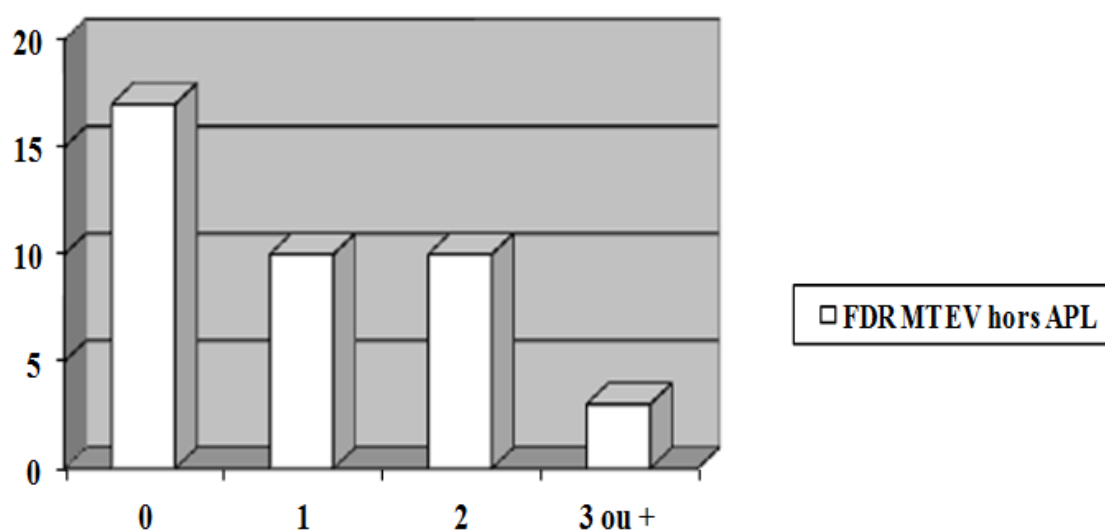


Figure 3. Distribution du nombre de facteurs de risque (FDR) de MTEV dans la cohorte

3. Caractéristiques générales des évènements TEV

Huit patients ont présenté un épisode thromboembolique veineux au cours du suivi, soit 20% des patients. Les caractéristiques des patients MTEV + sont détaillées dans le **tableau 6**.

Il s'agissait de 4 hommes et de 4 femmes, d'âge moyen 59 ans [20-82]. Tous avaient une AHAI idiopathique, et 3 patients avaient un syndrome d'Evans.

La totalité des événements thromboemboliques étaient des **embolies pulmonaires** (EP), dont la moitié associées à une thrombose veineuse profonde (TVP). Parmi les 4 EP sans TVP identifiée, 3 étaient bilatérales. Six EP sur 8 ont été diagnostiquées par scanner thoracique, les 2 autres par scintigraphie pulmonaire. Les EP étaient segmentaires chez 4 patients et sous-segmentaires chez 3 patients (donnée manquante chez une patiente).

Tous les événements de MTEV étaient symptomatiques. Six patients présentaient une dyspnée brutale et/ou une hypoxémie. Un patient avait des douleurs thoraciques latéralisées à droite. Aucun patient ne présentait d'hémoptysie ou de syncope. La patiente sans hémolyse (n°8) avait uniquement des symptômes de TVP, sans signes d'EP. Celle-ci a été mise en évidence sur une scintigraphie pulmonaire réalisée dans le cadre du bilan systématique d'une TVP. Chez une patiente (n°4) l'EP a été découverte sur un TDM thoraco-abdomino-pelvien réalisé dans le cadre du bilan étiologique d'une AHAI primaire. Le doppler veineux mit en évidence une TVP récente, alors que la patiente signalait *a posteriori* des douleurs du mollet évoluant depuis quelques jours.

4. Comparaison des patients avec et sans MTEV+

Les facteurs de risque thromboembolique veineux et les caractéristiques générales des patients étaient similaires dans les groupes MVTE + et MVTE – (**tableau 7**). L'âge au diagnostic et la durée de suivi étaient comparables dans les deux groupes.

Une seule variable était retrouvée comme significativement associée à la MTEV : **l'hémoglobine minimale au cours du suivi (p=0.016)**. Il n'y avait pas de différence concernant les autres paramètres clinico-biologiques de l'AHAI, l'existence ou non d'un syndrome d'Evans, la splénectomie ou les traitements introduits (y compris les immunoglobulines intra-veineuses) (**tableau 8**).

Tableau 6 – Principales caractéristiques des patients avec MTEV

	Sexe, âge lors de la MTEV (ans)	Type d'AHAI	Taux d'Hb (g/dl)	Taux de plaquettes (G/l)	Poussée d'hémolyse (diagnostic (D) ou rechute (R))	Type de MTEV	Facteur déclenchant de MTEV	Facteur de risque de MTEV	APL	Score de Padoue	Hospitalisation (<i>Thrombo- prophylaxie</i>)
1	M, 82	Primaire	4.1	194	+ (D)	EP segmentaire D + TVP	Aucun	Insuffisance respiratoire chronique	NR	2	Non
2	M, 60	Primaire (Evans)	4.7	547	+ (D)	EP sous-segmentaire G	Aucun	Splénectomie*	Négatifs	0	Non
3	F, 69	Primaire	6	365	+ (D)	EP segmentaire D + TVP	Aucun	Aucun	Négatifs	0	Non
4	F, 20	Primaire (Evans)	6.7	92	+ (R)	EP sous-segmentaire G + TVP	Aucun	COP ***	Négatifs	1	Non
5	M, 65	Primaire	7.3	404	+ (D)	EP sous-segmentaire bilatérale	Pancréatite aigue	BMI 30.8 kg/m2	NR	5	Oui (<i>Non</i>)
6	F, 59	Primaire (Evans)	8.8	128	+ (R)	EP segmentaire bilatérale	Aucun	Splénectomie**	NR	0	Non
7	M, 35	Primaire	9.5	264	+ (R)	EP segmentaire D	Pneumopathie	Splénectomie* Tabac actif	Négatifs	4	Oui (<i>Non</i>)
8	F, 79	Primaire	12.7	209	-	EP + TVP	Voyage en voiture de 8h	Aucun	NR	1	Non

D : droite ; COP : contraception oestroprogestative ; EP : embolie pulmonaire ; G : gauche ; TVP : thrombose veineuse profonde ; NR : non recherché

2 mois auparavant ; ** 15 ans auparavant ; * bilan de thrombophilie négatif*

Tableau 7. Comparaison des facteurs de risque de MTEV des patients

	MTEV – (%)	MTEV + (%)	P-value [IC95%]
Age au diagnostic (ans)	56.9	52.5	0.63 [0.96-1.03]
Sexe	23 H / 9 F	4 H / 4 F	0.24 [0.52-12.48]
Durée de suivi moyenne	6.1	9.6	0.28 [0.96-1.14]
ATCD personnel MTEV	1/32 (3.1)	1/8 (12.5)	0.32 [0.25-79.74]
ATCD familial MTEV	4/32 (12.5)	0/8 (0)	0.55 (test Fischer)
Tabac	5/32 (15.62)	2/8 (25)	0.54 [0.28-11.6]
COP	1/32 (3.1)	1/8 (12.5)	0.32 [0.25-79.74]
THS	3/32 (9.4)	0/8 (0)	1(test Fischer)
Insuffisance veineuse	4/32 (12.5)	2/8 (25)	0.38 [0.34-15.8]
Insuffisance cardiaque ou respiratoire	5/32 (15.6)	1/8 (12.5)	0.83 [0.08-7.71]
IMC > 30 kg/m2	5/32 (15.6)	1/8 (12.5)	0.83 [0.08-7.71]
Antiphospholipides	4/32 (12.5)	0/8 (0)	0.52 (test Fischer)

ATCD : antécédent, COP : contraception oestroprogestative, THS : traitement hormonal de la ménopause, IMC : indice de masse corporelle

Tableau 8. Comparaison des caractéristiques des AHAI des patients

	MTEV – (%)	MTEV + (%)	P-value [IC 95%]
Hb au diagnostic (g/dl)	7.6	6.8	0.32 [0.5-1.25]
Nadir d'Hb (g/dl)	<u>7.2</u>	<u>5.3</u>	<u>0.016</u> [0.17-0.83]
Plq au diagnostic (G/l)	340.4	443.7	0.21 [1-1.01]
AHAI idiopathique	16/32 (50)	8/8 (100)	0.99 [0-Inf]
Evans	9/32 (28.1)	3/8 (37.5)	0.61 [0.3-7.79]
Corticoïdes IV	5/32 (15.6)	1/8 (12.5)	0.83 [0.07-7.713]
Splénectomie	6/32 (18.8)	3/8 (37.5)	0.266 [0.48-14.02]
Immunoglobulines IV	4/32 (12.5)	3/8 (37.5)	0.11 [0.71-24.75]
Azathioprine	1/32 (3.1)	2/8 (25)	0.08 [0.8-132.97]
Cyclophosphamide	5/32 (15.6)	0/8 (0)	0.56 (Fischer)
Rituximab	5/32 (15.6)	3/8 (37.5)	0.13 [0.66-23.05]
Récidive d'AHA	9/32 (28.1)	4/8 (50)	0.27 [0.5-11.96]

Hb : hémoglobine ; IV : intraveineuse ; Plq : plaquettes

5. Circonstances de survenue et facteurs déclenchant de la MTEV

Pour chaque cas de thrombose les facteurs de risque, circonstances de survenue et facteurs déclenchants de thrombose veineuse sont rapportées dans le **tableau 6**.

Sept patients sur 8 (87.5%) étaient en phase d'**hémolyse intense** (hémoglobine <10g/dl) lors de l'épisode de MVTE, avec un taux d'hémoglobine médian de 7 g/dl [4.1-12.7] et moyen de 7.4 g/dl. Le taux de plaquettes moyen lors de la MVTE était 275 G/l [92-365], une patiente ayant une thrombopénie à 92 G/l (syndrome d'Evans).

Chez 2 patients sur 8 (25%), on ne retrouvait aucun facteur de risque constitutionnel ou acquis de thrombose veineuse. La patiente n°4, âgée de 20 ans, prenait une contraception oestro-progestative de 2^{ème} génération toutefois depuis plus de 3 ans, sans tabagisme ni autre facteur de risque de thrombose veineuse associé. Le bilan de thrombophilie génétique n'a été réalisé que chez cette patiente et était négatif. Aucun autre patient n'avait l'âge ni les antécédents familiaux justifiant la réalisation de telles explorations.

Trois patients sur 8 (37.5%) étaient splénectomisés. Pour 2 d'entre eux la splénectomie avait eu lieu deux mois avant l'évènement thrombotique et pour la 3^{ème} patiente plus de 15 ans auparavant.

Les anticorps antiphospholipides ont été recherchés chez 4 patients seulement (50%) et étaient tous négatifs.

La MTEV est survenue chez des patients ambulatoires dans 6 cas sur 8, et ce malgré un score de Padoue à faible risque thrombotique. Aucun patient n'avait de prophylaxie anti-thrombotique au moment de l'épisode. A noter que les 2 patients hospitalisés avaient un score de Padoue > 4 et auraient dû bénéficier d'une prophylaxie anti-thrombotique.

Chez 4 patients (50%) il n'a été retrouvé aucun autre facteur déclenchant que la poussée d'AHAI. De façon intéressante, ces patients avaient une AHAï plus sévère (hémoglobine < 7 g/dl) que les patients avec facteur déclenchant surajouté (**figure 4**).

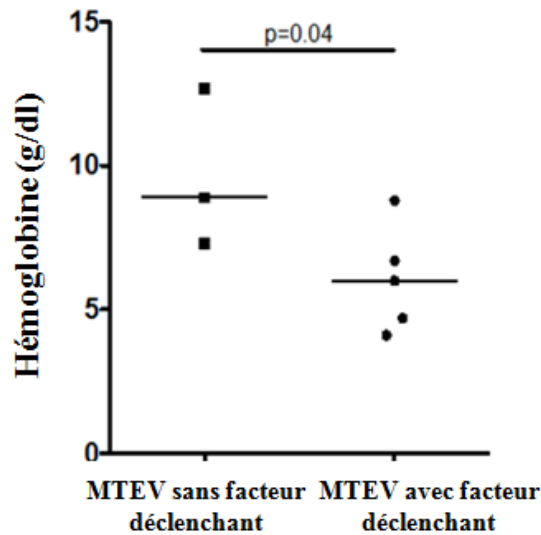


Figure 4. Comparaison du taux d'hémoglobine lors de la thrombose veineuse dans le groupe MTEV+ en fonction de la présence ou non d'un facteur déclenchant (p=0.046, test de Mann-Whitney unilatéral).

Dans la moitié des cas la MTEV était diagnostiquée à l'occasion de la première poussée d'AHAI. La comparaison des taux d'hémoglobine au diagnostic de l'AHAI montre que les 4 patients se présentant avec une thrombose concomitante tendaient à avoir une hémolyse plus intense que les 36 patients sans MTEV apparente au diagnostic (**figure 5**).

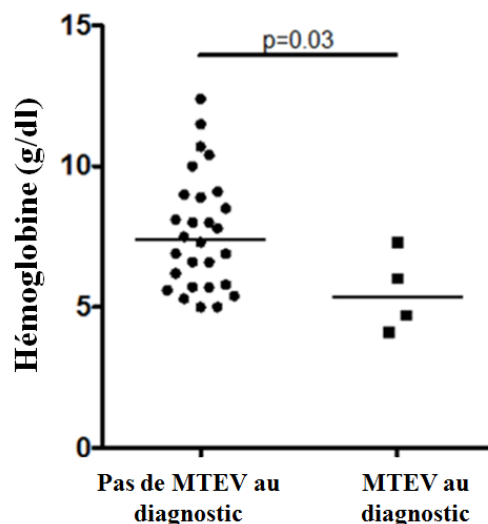


Figure 5. Comparaison du taux d'hémoglobine au diagnostic d'AHAI en fonction l'existence ou non d'une thrombose veineuse (VTE) concomitante (p=0.03, test de Mann-Whitney unilatéral)

D. Discussion

L'objectif de ce travail était d'évaluer la fréquence, la présentation clinique et les circonstances de survenue de la MTEV au cours des AHAI à auto-anticorps chauds, ainsi que d'en déterminer les facteurs de risque.

1. Fréquence et présentation clinique de la MTEV associée à l'AHAI

Dans cette étude, **8 parmi 40 patients (20%)** ont présenté un événement thromboembolique veineux au cours de leur suivi. Ce résultat est comparable à celui des 5 études rapportant des données sur la fréquence de la MTEV au cours de l'AHAI (**tableau 2**), où elle varie entre 11% et 27%, à l'exception de l'étude de Bongarzoni (37) sur laquelle nous reviendrons.

Dans notre série, toutes les MTEV étaient compliquées d'**embolie pulmonaire**. Ceci concorde également avec les données de la littérature où, en compilant les chiffres des 5 études antérieures, il apparaît que 21 des 31 épisodes de MTEV (68%) étaient des embolies pulmonaires. Cette apparente surreprésentation des EP parmi les événements thrombotiques n'est pas clairement expliquée. La plupart de nos patients étaient symptomatiques avec une dyspnée aigue, et chez une seule patiente l'EP a été découverte fortuitement sur un TDM thoraco-abdomino-pelvien, alors qu'elle avait *a posteriori* des signes de TVP.

Il nous semble probable que la MTEV soit sous-diagnostiquée chez les patients atteints d'AHAI, chez lesquels les signes cardiorespiratoires risquent d'être facilement attribués à l'anémie, voire à une souffrance myocardique fonctionnelle. De plus, il est de pratique courante dans notre centre d'utiliser largement l'héparinothérapie prophylactique chez les patients hospitalisés pour AHAI, quel que soit leurs facteurs de risque de thrombose. L'efficacité de cette prophylaxie a été soulignée par Hendrick (32) et transparait également de nos résultats puisqu'aucune MTEV n'est survenue sous prophylaxie chez nos patients. On peut néanmoins craindre que la fréquence de MTEV soit supérieure lorsque le recours à la prophylaxie n'est pas systématique. Malgré cela, on constate que deux des 8 EP auraient pu être évitées dans notre série, car survenant chez des patients qui auraient du recevoir une prophylaxie anti-thrombotique. Dans tous les cas, il semble difficile d'éviter les EP concomitantes au diagnostic initial d'AHAI, chez un patient ambulatoire qui se présente au service d'accueil des urgences en poussée d'hémolyse aigue.

Nos résultats et les données de la littérature montrent que le diagnostic d'EP doit être gardé à l'esprit chez les patients en poussée d'AHAI. Il pourrait être intéressant de réaliser une étude prospective évaluant la prévalence de la MTEV chez ces patients, afin de mieux en saisir les facteurs de risque.

2. Rôle propre de l'anémie hémolytique

Dans notre étude, 7 patients sur 8 avaient une AHAI décompensée au moment de la MTEV, avec un taux médian d'hémoglobine de 7 g/dl. Ce constat concorde avec la plupart des autres études de la littérature (**tableau 2**), qui retrouvent le plus souvent une **hémolyse active** lors de la survenue de la MTEV :

- Dans la série d'Hendrick *et al* (32), tous les patients avec thrombose veineuse avaient une hémoglobine < 8.5 g/dl.
- Dans la série rétrospective de Roumier *et al* (34), incluant 60 patients atteints d'AHAI à auto-anticorps chauds primaire et secondaire, 20% des patients ont présenté au moins un évènement TEV au cours de leur suivi, dont 4 thromboses portes post-splénectomie et 8 EP bilatérales. Il y avait une hémolyse active (sans données précises) dans tous les cas de MTEV.
- Dans l'importante série récente de 308 patients avec AHAI primaire de Barcellini *et al* (35), 33 patients ont présenté un évènement thrombotique artériel ou veineux (soit 11%). Parmi les thromboses veineuses, on notait 11 embolies pulmonaires, 13 thromboses veineuses profondes et 5 thromboses portes. Les thromboses artérielles consistaient en 3 accidents vasculaires cérébraux (AVC), 2 accidents ischémiques transitoires (AIT) et 3 ischémies myocardiques. Près de 80% des patients avec thrombose avaient une hémoglobine <8g/dl au diagnostic ($p= 0.024$) et leurs taux de LDH médian étaient plus élevés. Cependant, le lien temporel entre ces paramètres hématologiques et la survenue des thromboses, veineuses comme artérielles, n'est pas précisé dans cette étude.

L'étude prospective de Bongarzoni *et al.* est la seule à ne pas retrouver de MTEV au cours de l'AHAI, et ce malgré un effectif et une durée de suivie tout à fait comparable aux autres séries, dont la notre. Il faut noter que cette étude se distingue par une proportion importante de

maladies des agglutinines froides (9/21), et une hémolyse nettement moins marquée que dans les autres séries (hémoglobine médiane à 11 g/dl au diagnostic) (37).

Le **lien** qui semble exister entre la **sévérité de l'AHAI** et la survenue de **thrombose** pose la question des mécanismes sous-jacents. On peut bien sûr supposer qu'il s'agisse d'un lien indirect, lié à une perte de déambulation induite par une anémie profonde. Cependant, la majorité des MTEV sont survenues chez des patients ambulatoires, sans perte de mobilité majeure. Par ailleurs, comme nous l'avons exposé en introduction, de multiples mécanismes physiopathologiques pro-thrombotiques sont susceptibles d'expliquer le sur-risque de MTEV au cours des hémolyses.

Il est intéressant de noter qu'il existe plusieurs **études vétérinaires** s'intéressant au risque thrombotique au cours des AHAIs. Les événements thrombotiques sont reconnus pour être la principale source de décès au cours des AHAIs du chien (23,38). Une étude a ainsi montré une hyper-expression du gène du facteur tissulaire au cours des AHAIs du chien, pouvant contribuer à une hypercoagulabilité (39). Un article vétérinaire reprend la physiopathologie du risque thrombotique au cours des AHAIs du chien et souligne spécifiquement le rôle du facteur tissulaire, activé sur les monocytes et les cellules endothéliales, déclenchant une cascade pro-coagulante (23). Les événements thrombotiques sont décrits comme artériels ou veineux, l'embolie pulmonaire étant là aussi le type de thrombose le plus fréquent. Les auteurs insistent sur la nécessité d'une thromboprophylaxie qui est classiquement pour les vétérinaires de l'héparine, de l'aspirine ou du clopidogrel. En revanche, il n'existe pas d'études cliniques prospectives comparant les traitements ci-dessus et permettant d'établir des recommandations fiables sur la prévention des événements thromboemboliques au cours des AHAIs du chien. Un essai prospectif sur 24 chiens atteints d'AHAI a évalué la sécurité de l'association d'un traitement antiplaquettaire (clopidogrel +/- faible dose d'aspirine) au traitement immunosuppresseur standard (38). Dans cette étude, les chiens avec un traitement antiplaquettaire avaient une survie à court-terme comparable aux autres chiens sans événements indésirables retrouvés sur 90 jours de suivi. Enfin, une étude prospective a évalué la prévalence des anticorps antiphospholipides (APL) chez les chiens sains ou atteints d'AHAI avec ou sans thrombose, et n'a pas trouvé d'association significative entre APL et AHAIs ou encore APL et thrombose (40).

3. Rôle des facteurs de risque et facteurs déclenchants associés

Ensuite, se pose la question de la participation des **facteurs de risque et des facteurs déclenchants de MTEV** usuels dans la formation de la thrombose veineuse. Un des éléments troublants dans notre série comme dans celles de la littérature est la **prédominance d’AHAI primitives** chez les patients avec MTEV. Ceci pourrait être lié à une utilisation plus large de la prophylaxie chez les patients dont la maladie sous-jacente a un risque thrombotique plus établi, en particulier en cas de maladie auto-immune ou d’hémopathie.

Dans cette étude, la plupart des patients du groupe MTEV+ avaient soit un facteur de risque constitutionnel soit un facteur déclenchant de thrombose veineuse. Cependant les groupes avec et sans MTEV étaient comparables sur le plan des facteurs de risque de thrombose veineuse. Il est intéressant de voir qu’à la lecture du **tableau 6**, deux types de catégories de patients avec MTEV peuvent être soulignés : une première catégorie de patients avec une hémolyse sévère (hémoglobine <8g/dl), sans facteur déclenchant évident de MTEV, mais pouvant avoir un facteur de risque constitutionnel ; et une deuxième catégorie de patients avec une hémolyse moins sévère, voire une absence d’hémolyse, mais avec un facteur de risque déclenchant évident de MTEV. C’est notamment le cas des patients 7, 8 et 9 chez qui il est évidemment difficile de relier l’évènement thrombotique uniquement à l’hémolyse, d’autant plus que les patients 7 et 8 n’avaient pas de prophylaxie thrombotique malgré une indication formelle (score de Padoue > ou = à 4). Seule la patiente n°6 ne rentre dans aucune de ces deux catégories, avec une hémolyse nette mais peu sévère (hémoglobine à 9.3 g/dl), sans facteur déclenchant de MTEV et comme seul facteur de risque constitutionnel une splénectomie plus de 15 ans auparavant. La profondeur de l’anémie ayant tendance à être plus importante chez les patients sans facteur déclenchant de MTEV, il semble donc bien que chez ces patients ce soit l’hémolyse qui soit responsable de la thrombose veineuse.

4. Rôle de la splénectomie

Nous n’avons pas pu mettre en évidence d’association statistiquement significative entre la splénectomie et la MTEV, comme on aurait pu le supposer suite aux résultats de l’étude d’Allgood dans laquelle tous les patients avec MTEV étaient splénectomisés (31).

L’**incidence** des complications tardives de la splénectomie, notamment thromboemboliques, est encore mal connue (41). Une importante cohorte rétrospective basée sur un registre national au Danemark incluant 3812 patients splénectomisés pour des causes

diverses sur 10 ans retrouvait, après ajustement sur les facteurs confondants (âge, sexe et comorbidités), un risque relatif de TVP et d'EP dans les 90 jours suivant le geste de respectivement 19.8 [IC 8.8-44.7] et 32.6 [13.9-76.3] par rapport à la population générale et 2.3 [IC 1.3-4.1] et 3.2 [IC 1.8-5.5] par rapport à des patients appendicectomisés (42). Le risque de TVP et d'EP persistait au-delà d'un an, estimé respectivement à 3,7 [IC 2,8-4,9] et 3,5 [IC 2,3-5,3] par rapport à la population générale. Les risques de MTEV les plus élevés à long terme étaient retrouvés lorsque l'indication était une pathologie hématologique maligne, une anémie hémolytique auto-immune ou une splénomégalie de cause non détaillée (risque relatif après un an variant de 8 à 22 par rapport à la population générale et 6 à 11 par rapport aux patients appendicectomisés). Plus récemment, une étude de cohorte rétrospective incluant plus de 8100 vétérans américains splénectomisés avec une durée de suivi jusqu'à 27 ans montrait que le risque de MTEV était plus élevé par rapport à la population générale (RR 2,18 pour la thrombose veineuse profonde et 2,24 pour l'embolie pulmonaire), et persistait 10 ans après la splénectomie (43).

La **physiopathologie du risque thromboembolique post-splénectomie** n'est pas encore très claire et semble multifactorielle : pathologie hématologique sous-jacente, geste opératoire et/ou splénectomie en elle-même. L'imputabilité de la thrombocytose secondaire n'est pas claire car certains patients sans thrombocytose présentent un événement TE en post-splénectomie (44). Il a été montré une hyperviscosité sanguine suite à la splénectomie pouvant être liée à la circulation d'érythrocytes altérés et de corps de Jolly (45). Par ailleurs, le risque thrombotique post-splénectomie pourrait être en partie lié au défaut d'élimination par la rate des microparticules pro-coagulantes d'origine érythrocytaire au cours des hémolyses constitutionnelles ou acquises, ce qui n'est pas retrouvé chez les patients splénectomisés sans pathologie hématologique sous-jacente (41,46). Il semblerait donc que le risque de MTEV en post-splénectomie soit majoré en cas de pathologie hémolytique sous-jacente, qu'elle soit acquise ou héréditaire. Ceci a été effectivement constaté dans l'importante série de Thomsen et al, décrite ci-dessus (42). Il a également été suggéré qu'au cours de pathologies hémolytiques la splénectomie entraîne un changement du lieu préférentiel de l'hémolyse du secteur extravasculaire (dans la rate) au secteur intravasculaire, exposant ainsi aux complications thromboemboliques (46). La prévention et la détection des complications thrombotiques suite à une splénectomie sont justifiées d'une part par le risque de mortalité engendré (il a été estimé qu'environ 10% des décès des patients splénectomisés

sont liés à un évènement TEV) et d'autre part par le risque d'hypertension artérielle pulmonaire post embolique.

Au cours des AHAI, la seule étude ayant retrouvé une association significative entre thrombose et splénectomie est celle de Barcellini (35), avec une plus grande fréquence d'évènements thrombotiques, artériels comme veineux, chez les patients splénectomisés (8/33, 24% vs 24/274, 8.75%, $p=0.014$).

Dans notre étude, le faible effectif de patients splénectomisés (9 patients soit 21%) rend difficile l'étude de l'association splénectomie-MTEV. De plus, il est possible que nos résultats soient biaisés par le fait qu'il y ait une plus grande vigilance vis-à-vis du risque thromboembolique veineux chez les patients post-splénectomisés, avec mise-en-place d'une prophylaxie médicamenteuse de la MTEV de manière plus systématique. Néanmoins, parmi les patients ayant présenté une thrombose veineuse dans notre étude, deux avaient eu une splénectomie récente et n'avaient pas reçu de prophylaxie thromboembolique veineuse. La place de la prévention thromboembolique par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire en post-splénectomie est encore mal définie dans la littérature, et il est impossible pour l'instant de proposer des mesures de prévention basées sur des preuves solides (41).

5. Rôle des antiphospholipides

Notre étude n'a pas permis d'évaluer le lien entre **antiphospholipides** (APL) et MTEV au cours des AHAI, d'autant plus qu'ils n'avaient été recherchés que chez 18 patients (soit moins de la moitié de la cohorte).

Compte-tenu des données de la littérature, en particulier des séries récentes de Barcellini *et al.* et de Roumier *et al.*, il semble que les APL n'expliquent pas la survenue des thromboses veineuses au cours de l'AHAI. Cette notion est importante car l'absence d'APL ne doit pas être faussement rassurante. Il reste intéressant de faire la recherche d'APL chez des patients atteints d'AHAI, et à ce titre il est troublant que seule la moitié de nos patients AHAI avec MTEV aient bénéficié d'une recherche d'APL, alors que le contexte auto-immun aurait dû pousser à effectuer cette recherche, en particulier chez les patients sans facteur favorisant identifiable.

6. Limites de l'étude

Notre étude présente un certain nombre de **limites**, liées à sa nature rétrospective et à la rareté de la pathologie, mais aussi de l'évènement étudié. Ainsi, certaines données d'intérêt restent manquantes ou parfois imprécises, en particulier concernant la recherche d'APL, les données cliniques ayant fait suspecter le diagnostic de MTEV ou encore le degré de perte de déambulation. Les facteurs de risque de MTEV étaient relevés par l'interrogatoire du patient et pour certains d'entre eux du médecin traitant, et malgré la précision de l'entretien téléphonique il est possible que certaines données soient erronées par oubli ou mauvaise compréhension. Il est peu probable néanmoins qu'un évènement TEV ait été omis, car la contrainte d'un traitement anticoagulant de plusieurs mois (qu'il soit par voie orale ou sous-cutanée) ne s'oublie pas facilement.

Nous avons fait le choix d'exclure de cette étude les patients présentant un cancer évolutif, une hémopathie de haut grade ou une myélodysplasie, afin de limiter les facteurs de confusion et l'hétérogénéité des situations cliniques. Il est probable que le risque de MTEV soit plus élevé chez ces patients, mais aussi qu'il soit mieux pris en compte. La décision d'exclure de cette étude la **maladie des agglutinines froides (MAF)** peut également être critiquée, ce d'autant qu'il est possible que le risque de thrombose soit plus faible dans ce type d'AHAI, du fait d'une anémie souvent plus chronique et moins marquée, mais aussi possiblement du fait de mécanismes physiopathologiques distincts. Il est peu probable que l'inclusion de quelques patients atteints de MAF nous ait permis de répondre à cette question.

L'inclusion de patients atteints de **leucémie lymphoïde chronique (LLC)** dans notre étude n'a pas d'impact compte tenu du faible nombre de patients concernés, notamment parce que nous avons fait le choix d'exclure les LLC stade B ou C par le syndrome tumoral. Une étude rétrospective sur 268 patients atteints de LLC a montré que le risque de MTEV était légèrement augmenté au cours des LLC avec néanmoins un faible taux d'incidence, estimé toutes classes confondues à 1,45% par patient-année (47). Dans cette étude, il y avait une augmentation significative du nombre de patients atteints de LLC stade C lors de l'évènement TEV par rapport à la cohorte initiale, suggérant que l'évènement thromboembolique est associé à la progression de la maladie chez certains patients. Le taux d'incidence de la MTEV était néanmoins bien inférieur à celui retrouvé chez des patients atteints de lymphomes toutes causes confondues, estimé à 5,3% des patients sur une méta-analyse incluant 29 cohortes

indépendantes soit 18018 patients, avec une association significative entre le grade de la maladie et la survenue de l'évènement thrombotique (48).

7. Quelle prévention thromboembolique au cours des AHAI ?

Malgré ses nombreuses limites et son caractère rétrospectif, cette étude souligne l'importance de la **prévention de la MTEV** lors des poussées d'hémolyse au cours des AHAI. Il n'existe actuellement pas de recommandation précise à ce sujet. La plupart des auteurs s'accordent à dire qu'une vigilance envers le risque thrombotique est de mise chez ces patients, d'autant plus si les anticorps antiphospholipides sont positifs et en période post-splénectomie, mais la place de la prévention systématique par héparine de bas poids moléculaire n'est pas déterminé (2,49). La prévention de la MTEV n'est par ailleurs pas mentionnée dans le protocole national de soins sur les AHAI de la Haute Autorité de Santé en France.

Les **recommandations de l'Afssaps de 2010** préconisent l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée pour la prévention de la MTEV chez des patients de plus de 40 ans avec une durée d'hospitalisation prévue de plus de 3 jours dans les cas suivants : toute décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë OU une infection sévère, une affection rhumatologique inflammatoire aiguë ou une affection inflammatoire intestinale quand elles sont associées à un facteur de risque de MTEV : âge > 75 ans, cancer, antécédent de MTEV, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif (grade A). Par extrapolation, une prophylaxie est proposée chez des patients de plus de 40 ans ayant une affection médicale aiguë comme précédemment définie avec le même degré de sévérité, entraînant une restriction de mobilité de plus de 3 jours et non hospitalisés (accord professionnel). Ces recommandations sont facilement applicables pour les patients âgés de plus de 40 ans en poussée d'AHAI, en supposant que celle-ci entraîne une restriction de mobilité du fait de l'anémie et/ou des traitements immunosuppresseurs. Par contre elles ne sont pas applicables pour les patients âgés de moins de 40 ans. La prévention thromboembolique reste donc à définir chez les patients en poussée d'hémolyse sans facteur de risque de thrombose et/ou traités en ambulatoire, concernant notamment le seuil de sévérité d'hémolyse à partir duquel une prophylaxie thromboembolique semble nécessaire, et le seuil à partir duquel elle peut être arrêtée. La question de la durée est particulièrement délicate, la période d'hémolyse pouvant persister des mois.

E. Conclusion

Le **risque de MTEV au cours des AHAI** est connu de longue date et reste vrai dans notre série portant sur des patients atteints d'AHAI à auto-anticorps chauds hors pathologies malignes, et ce malgré un recours facile à la prophylaxie thromboembolique dans notre service. Nos résultats ainsi que ceux de la littérature suggèrent que ce risque n'est pas lié aux facteurs de risque classiques de thrombose veineuse, constitutionnels ou acquis comme les antiphospholipides ou la splénectomie. Il semble au contraire que ce risque soit la conséquence directe de l'AHAI et de l'hémolyse reflétée par la profondeur de l'anémie.

En pratique, si le lien direct entre hémolyse et thrombose doit encore être affiné, une **vigilance particulière** est de mise chez les patients en pleine poussée d'hémolyse. Le clinicien doit garder à l'esprit le risque de thrombose veineuse au cours de cette pathologie et ne pas attribuer trop vite une dyspnée aigue à l'anémie. Tout patient hospitalisé en poussée d'hémolyse devrait bénéficier d'une prévention thromboembolique veineuse, quelque soit son âge et ses facteurs de risques de MTEV.

Des **études avec de plus grands effectifs** sont nécessaires pour préciser ces résultats et déterminer la place et la durée de la prophylaxie thromboembolique au cours de l'AHAI, notamment chez les patients jeunes et sans aucun facteur de risque de thrombose. Il nous semble par ailleurs raisonnable de la proposer chez des patients ambulatoires qui gardent une hémolyse intense.

BIBLIOGRAPHIE

1. Michel M. Caractéristiques des anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » et du syndrome d'Evans de l'adulte. *La Presse Médicale*. 2008 Sep;37(9):1309–18.
2. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Reviews*. 2008 Jan;22(1):17–31.
3. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A-S, Piette J-C, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009 Oct 8;114(15):3167–72.
4. Michel M. Warm autoimmune hemolytic anemia: advances in pathophysiology and treatment. *Presse Med*. 2014 Apr;43(4 Pt 2):e97–e104.
5. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. The pathology of autoimmune haemolytic anaemia. *Journal of Clinical Pathology*. 1992 Dec;45(12):1047.
6. Barros MMO, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev*. 2010 Jul;24(3):195–210.
7. Ruiz-Argüelles A, Llorente L. The role of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias. *Autoimmun Rev*. 2007 Jan;6(3):155–61.
8. Semple JW, Freedman J. Autoimmune pathogenesis and autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 2005 Jul;42(3):122–30.
9. Fagiolo E, Toriani-Terenzi C. Th1 and Th2 cytokine modulation by IL-10/IL-12 imbalance in autoimmune haemolytic anaemia (AIHA). *Autoimmunity*. 2002 Feb;35(1):39–44.
10. Hall AM, Zamzami OM, Whibley N, Hampsey DP, Haggart AM, Vickers MA, et al. Production of the effector cytokine interleukin-17, rather than interferon- γ , is more strongly associated with autoimmune hemolytic anemia. *Haematologica*. 2012 Oct;97(10):1494–500.
11. Ahmad E, Elgohary T, Ibrahim H. Naturally occurring regulatory T cells and interleukins 10 and 12 in the pathogenesis of idiopathic warm autoimmune hemolytic anemia. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21(4):297–304.
12. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct 30;124(18):2804–11.
13. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):4985–4996; quiz 5105.
14. Novelli EM, Huynh C, Gladwin MT, Moore CG, Ragni MV. Pulmonary embolism in sickle cell disease: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2012 May;10(5):760–6.
15. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Olson RE. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease. *Am J Med*. 2006 Oct;119(10):897.e7–11.
16. Lim MY, Ataga KI, Key NS. Hemostatic abnormalities in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol*. 2013 Sep;20(5):472–7.
17. Ataga KI. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica*. 2009 Nov;94(11):1481–4.
18. L'Acqua C, Hod E. New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. *Br J Haematol*. 2014 Oct 13;

19. Ataga KI, Moore CG, Hillery CA, Jones S, Whinna HC, Strayhorn D, et al. Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. *Haematologica*. 2008 Jan;93(1):20–6.
20. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood*. 2002 Jan 1;99(1):36–43.
21. van Beers EJ, Schaap MCL, Berckmans RJ, Nieuwland R, Sturk A, van Doormaal FF, et al. Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. *Haematologica*. 2009 Nov;94(11):1513–9.
22. Shet AS, Aras O, Gupta K, Hass MJ, Rausch DJ, Saba N, et al. Sickle blood contains tissue factor–positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2678–83.
23. Kidd L, Mackman N. Prothrombotic mechanisms and anticoagulant therapy in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2013 Feb;23(1):3–13.
24. Chanrathammachart P, Pawlinski R. Tissue factor and thrombin in sickle cell anemia. *Thrombosis Research*. 2012 mai;129, Supplement 2:S70–S72.
25. Sirachainan N. Thalassemia and the hypercoagulable state. *Thromb Res*. 2013;132(6):637–41.
26. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2018–31.
27. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012 Jan 21;379(9812):244–9.
28. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, Yeates D, Goldacre MJ. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med*. 2011;9:1.
29. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012 Jul 25;2(3):171–83.
30. Silviriño R, Danza Á, Mérola V, Bérez A, Méndez E, Espinosa G, et al. Venous thromboembolic disease in systemic autoimmune diseases: an association to keep in mind. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):289–94.
31. Allgood JW, Chaplin H Jr. Idiopathic acquired autoimmune hemolytic anemia. A review of forty-seven cases treated from 1955 through 1965. *Am J Med*. 1967 Aug;43(2):254–73.
32. Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematology*. 2003 Feb;8(1):53–6.
33. Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, Parker CS, Boulet SL, Ortel TL. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: A study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res*. 2015 Jan;135(1):50–7.
34. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol*. 2014 Sep;89(9):E150–155.
35. 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*. 2014 Nov 6;124(19):2930–6.
36. Pullarkat V, Ngo M, Iqbal S, Espina B, Liebman HA. Detection of lupus anticoagulant identifies patients with autoimmune haemolytic anaemia at increased risk for venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2002 Sep;118(4):1166–9.

37. Bongarzone V, Annino L, Roveda A, Amendolea MA, Tirindelli MC, Avvisati G. Risk of thromboembolism in patients with idiopathic autoimmune hemolytic disease and antiphospholipid antibodies: results from a prospective, case-control study. *Haematologica*. 2005 Jan 1;90(5):711–3.
38. Mellett AM, Nakamura RK, Bianco D. A prospective study of clopidogrel therapy in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med*. 2011 Feb;25(1):71–5.
39. Piek CJ, Brinkhof B, Teske E, Rothuizen J, Dekker A, Penning LC. High intravascular tissue factor expression in dogs with idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia. *Vet Immunol Immunopathol*. 2011 Dec 15;144(3-4):346–54.
40. Miller AG, Dow S, Long L, Olver CS. Antiphospholipid antibodies in dogs with immune mediated hemolytic anemia, spontaneous thrombosis, and hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*. 2012 Jun;26(3):614–23.
41. Mahévas M, Coignard-Biehler H, Michel M, Lortholary O, Godeau B. [Post-splenectomy complications in primary immune thrombocytopenia. Literature review and preventive measures]. *Rev Med Interne*. 2014 Jun;35(6):382–7.
42. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2010 Jun;8(6):1413–6.
43. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):392–8.
44. Mohren M, Markmann I, Dworschak U, Franke A, Maas C, Mewes S, et al. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol*. 2004 Jun;76(2):143–7.
45. Robertson DA, Simpson FG, Losowsky MS. Blood viscosity after splenectomy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Aug 29;283(6291):573–5.
46. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 2009 Oct 1;114(14):2861–8.
47. Whittle AM, Allsup DJ, Bailey JR. Chronic lymphocytic leukaemia is a risk factor for venous thromboembolism. *Leuk Res*. 2011 Mar;35(3):419–21.
48. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood*. 2010 Jul 1;115(26):5322–8.
49. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1831–8.
50. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov;8(11):2450–7.

ANNEXE 1 : Score de Padoue (d'après Barbar S et al (50))

Caractéristique clinique	Points
Cancer actif (chimiothérapie/ radiothérapie < 6 mois ou métastases locales / à distance)	3
Antécédent de MTEV (hors thrombose superficielle)	3
Alitement (depuis au moins 3 jours)	3
Thrombophilie (déficit en antithrombine, protéines S ou C ; facteur V Leiden ; SAPL ou mutation du gène de la prothrombine)	3
Traumatisme et/ou chirurgie récente (< 1 mois)	2
Age > ou = 70 ans	1
Insuffisance respiratoire ou cardiaque	1
Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral aigu	1
Infection ou pathologie rhumatologique aiguë	1
Obésité (IMC > ou = 30 kg/m ²)	1
Traitement hormonal	1

IMC : indice de masse corporelle

Un score total > ou = 4 indique un haut risque de MTEV

NOM : Lecouffe Desprets

PRENOM : Marie

Titre de Thèse :

Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds et maladie thromboembolique veineuse : une étude cas-contrôle

L'objectif de ce travail rétrospectif était d'étudier les facteurs de risques et facteurs déclenchants de thrombose veineuse (TV) au cours des anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) à auto-anticorps chauds de l'adulte, hors pathologies malignes et myélodysplasie.

Sur 40 patients inclus, 8 (20%) ont présenté une TV. Tous avaient une AHAI primaire. Il s'agissait à chaque fois d'embolies pulmonaires, avec TV profonde dans 50% des cas, survenant dans 7 cas sur 8 dans un contexte d'hémolyse intense, souvent inaugurale de l'AHAH (4/8). Dans 50% des cas aucun autre facteur déclenchant n'était retrouvé. Les facteurs de risque habituels de TV, les anticorps antiphospholipides ou la splénectomie n'étaient pas plus fréquents chez les patients avec thrombose. En revanche, ce risque semblait lié à la sévérité de l'hémolyse reflétée par la profondeur de l'anémie.

Chez les patients avec AHAI décompensée le diagnostic d'embolie pulmonaire doit savoir être évoqué. La prophylaxie de la thrombose veineuse doit être largement utilisée.

MOTS-CLES

Anémie hémolytique auto-immune ; hémolyse ; maladie thromboembolique veineuse ; embolie pulmonaire