

# Anémie hémolytique et syndrome dysentérique : à propos d'un cas de rectocolite ulcéro-hémorragique

## *Hemolytic anemia and dysenteric syndrome : a case of ulcerative colitis*

**G. Claes, M. Colard, F.S. Benghiat, M. Maerevoet, B. Bailly et  
V. De Wilde**

Service d'Hématologie Hôpital Erasme

### RESUME

*Un homme de 53 ans présente un syndrome dysentérique depuis une quinzaine de jours. Le bilan sanguin met en évidence une anémie hémolytique à Coombs positif et un syndrome inflammatoire. L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est traitée par corticothérapie. Le bilan gastroentérologique met en évidence une rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH). L'évolution du patient se complique d'une perforation digestive spontanée traitée par une proctocolectomie totale. Au décours de cette opération, on observe une résolution de l'AHAI et le patient est progressivement sevré des corticoïdes. L'AHAI est une manifestation extradiigestive rare des maladies inflammatoires de l'intestin plus fréquemment rapportée dans la RCUH que dans la maladie de Crohn. La mise en évidence de cette étiologie est importante pour la prise en charge thérapeutique de l'AHAI secondaire. Cependant, le traitement est peu spécifique et basé sur de faibles niveaux de preuves.*

*Rev Med Brux 2015 ; 36 : 436-8*

### ABSTRACT

*A 53-years-old man has a dysentery since two weeks. The blood test shows Coombs-positive hemolytic anemia and inflammation. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is treated with corticosteroid. A colonoscopy reveals an ulcerative colitis. The evolution of the patient is complicated by a spontaneous digestive perforation treated by total proctocolectomy. After this intervention, there is a resolution of the AIHA and the patient is gradually weaned from corticosteroids. AIHA is a rare extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel disease essentially ulcerative colitis. Identification of this cause of secondary AIHA is important for the therapeutic strategy. However treatment is nonspecific and based on low levels of evidence.*

*Rev Med Brux 2015 ; 36 : 436-8*

*Key words : autoimmune hemolytic anemia, ulcerative colitis, extra-intestinal manifestation, treatment*

### CAS CLINIQUE

Un homme de 53 ans, d'origine libanaise, sans antécédent notable, se présente aux urgences pour des douleurs abdominales crampoïdes, accompagnées de plus de 10 épisodes de diarrhées aqueuses par jour, depuis 15 jours. Il ne signale pas de voyage exotique récent. A l'examen clinique, le patient est apyrétique, pâle, ictérique, tachycarde et déshydraté. L'abdomen est diffusément sensible, sans péritonisme. La biologie met en évidence une anémie normochrome

normocytaire à 8 g/dl (12-16 g/dl), des globules blancs élevés à 17.800/mm<sup>3</sup> (3.500-11.000/mm<sup>3</sup>) avec une formule neutrophilique, une thrombocytose à 629.000/mm<sup>3</sup> (150.000-440.000/mm<sup>3</sup>), un syndrome inflammatoire avec une CRP à 260 mg/l (0,1-10 mg/l) et une insuffisance rénale aiguë modérée classifiée AKIN 1 (urée/créatinine : 57/1,4 mg/dl et FGR : 51 ml/min.). L'anémie se révèle de type hémolytique. Les LDH sont élevés à 335 UI/l (N < 214 UI/l) et l'haptoglobine est anormalement basse à 77 mg/dl (30-200 mg/dl) compte tenu de l'important syndrome

inflammatoire. Une biologie réalisée précédemment montrait déjà l'existence de cette hémolyse. Bien que les réticulocytes n'aient pas été dosés au départ, ils se révéleront élevés à 264/1.000 globules rouges (7-25/1.000 globules rouges). Il n'y a pas de schistocyte. Le test de Coombs direct polyvalent est positif (force ++++) avec présence d'auto-anticorps de type IgG. Le Coombs direct C3b/C3d est négatif. Le scanner abdominal montre une colite diffuse, pas d'hépatosplénomégalie, ni d'adénopathie. Les hémocultures, les coprocultures et la recherche de sang dans les selles sont négatives. En résumé, le patient présente une anémie hémolytique auto-immune (AHA) à anticorps chauds de type IgG associée à une colite d'origine indéterminée à ce stade.

Vu le caractère auto-immun de l'anémie, un traitement par méthylprednisolone à la dose de 1 mg/kg par jour est débuté en association avec une antibiothérapie par ciprofloxacine 2 x 500 mg et métronidazole 3 x 500 mg par jour, pendant 7 jours, pour une éventuelle colite infectieuse. A ce stade, il est important de déterminer si l'AHA est primaire ou secondaire et si l'on peut l'associer à la colite inflammatoire.

Le bilan étiologique ne met pas en évidence de cause infectieuse : les sérologies virales, pour le *Campylobacter*, *Borrelia*, Fièvre Q et le *Mycoplasma* sont négatives. Les ANCA (*Anti Neutrophil Cytoplasm Antibodies*) sont très faiblement positifs (titration à 1/20). Les ANA (*Anti-Nuclear Antibodies*) et les ASCA (*Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies*) sont négatifs. Après des anamnèses répétées, il apparaît que le patient a présenté un abcès périanal en 2009 et qu'il présente depuis des diarrhées aqueuses, sans rectorragie, ni fièvre, environ tous les trimestres. Une colonoscopie met en évidence une muqueuse hyperhémique, saignant au contact et la présence d'ulcérations. Les biopsies coliques et rectales révèlent une muqueuse focalement ulcérée. La *lamina propria* est le siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire dense mêlé de polynucléaires. On visualise des images d'abcès de cryptes. Il n'y a pas de pathogène, ni de signe de malignité décelé. L'ensemble des images histologiques suggère le diagnostic de rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH). Le diagnostic de RCUH en poussée sévère est donc posé. Sous corticothérapie, on observe un tarissement des selles mais il n'y a pas d'amélioration de l'anémie hémolytique. Malgré le risque transfusionnel, une transfusion de concentré érythrocytaire s'avère nécessaire lorsque l'hémoglobine chute à 4,5 g/dl. La méthylprednisolone est augmentée à 2 mg/kg par jour avec résolution de l'hémolyse mais persistance d'une anémie qui est alors considérée d'origine plurifactorielle (AHA non compensée, anémie inflammatoire et pertes digestives). Quinze jours plus tard, le patient présente une perforation colique spontanée et doit subir une colectomie totale. L'examen anatomopathologique de la pièce de colectomie confirme le diagnostic de rectocolite ulcéro-hémorragique en phase chronique active. Après cette intervention, on observe une rémission clinique (absence de symptômes gastro-

intestinaux), et biologique (absence d'hémolyse) du syndrome. La corticothérapie est dès lors diminuée par palier et ensuite stoppée (figure).

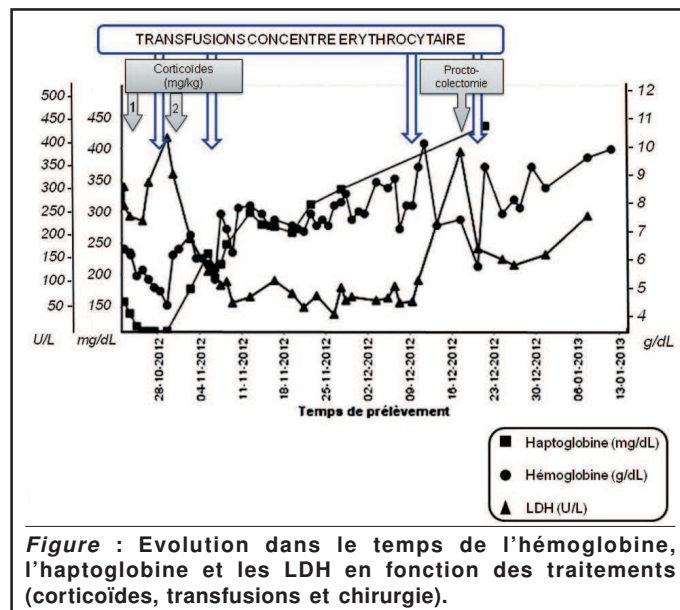


Figure : Evolution dans le temps de l'hémoglobine, l'haptoglobine et les LDH en fonction des traitements (corticoïdes, transfusions et chirurgie).

## DISCUSSION

L'anémie hémolytique auto-immune est causée par des auto-anticorps dirigés contre les globules rouges. Elle peut être idiopathique (50 %) ou secondaire (syndromes lymphoprolifératifs 20 %, maladies auto-immunes 20 %, infections, médicaments et tumeurs). Les AHA sont classifiées selon les températures auxquelles les auto-anticorps sont actifs. On distingue les AHA à anticorps chauds, froids ou mixtes. Dans les AHA à anticorps chauds, le test de Coombs est habituellement positif pour des anticorps de type IgG (et parfois de type C3d). Dans les AHA à anticorps froids, les auto-anticorps sont le plus souvent de type IgM et le test de Coombs est positif pour le C3d (les anticorps de type IgM ne sont pas détectés par le test de Coombs). Environ 5-10 % des AHA ont un test de Coombs négatif. Le traitement de l'AHA repose sur de faibles niveaux de preuves et s'appuie sur l'expérience clinique et les avis d'experts plutôt que sur des études cliniques randomisées.

Le traitement de première ligne de l'AHA à anticorps chauds repose sur la corticothérapie qui est efficace dans 70 à 85 % des cas. La dose initialement recommandée est de 1-1,5 mg/kg/j de prednisone ou son équivalent en méthylprednisolone. Une réponse biologique est attendue dans les 3 semaines du début du traitement. Dans le cas contraire, le traitement est considéré comme inefficace. Dans les cas sévères d'anémie ou en cas de non-réponse au traitement, les doses de corticoïdes peuvent être augmentées et administrées en intraveineuse (méthylprednisolone 100-200 mg/j pendant 10 à 14 jours ou 250-1.000 mg/j pendant 1 à 3 jours). Cependant, ce type de traitement repose uniquement sur des avis d'experts ou des cas rapportés<sup>1</sup>. Quelle que soit la cause de l'AHA, le degré d'anémie dépend de l'efficacité de la réponse

réticulocyttaire. Les patients qui présentent une réponse réticulocyttaire insuffisante peuvent nécessiter des transfusions de globules rouges. Les patients qui ne répondent pas ou insuffisamment à la corticothérapie doivent être réévalués à la recherche d'une cause sous-jacente. En effet, les AHAI associées aux tumeurs ou tératome ovarien et/ou RCHU sont souvent cortico-réfractaires<sup>1</sup>.

Les maladies inflammatoires de l'intestin présentent une anémie dans environ 25 % des cas<sup>2</sup>. Celle-ci est le plus souvent due à une carence martiale (70 % des cas) mais peut aussi être secondaire à une carence en vitamine B12 ou en folates ou à une toxicité médullaire due aux thérapies immunosuppressives. Elle est plus fréquente en cas de maladie active et dans la maladie de Crohn (27 %) que dans le RCHU (21 %)<sup>2</sup>. L'anémie hémolytique auto-immune est une manifestation extradiigestive rare des maladies inflammatoires de l'intestin survenant selon les séries dans 0,2 à 1,7 % des cas de RCHU<sup>3</sup>. Seulement quelques cas ont été décrits dans la maladie de Crohn<sup>4</sup>. La physiopathologie exacte de ce phénomène est inconnue ; une hypothèse serait que le côlon malade stimule la production d'anticorps anti-érythrocytes<sup>5</sup>. La survenue de l'AHAI ne semble pas toujours dépendante de l'activité de la maladie colique<sup>3,6,7</sup>.

Les modalités thérapeutiques de l'AHAI secondaire à la RCHU sont basées sur des avis d'experts et des cas rapportés (niveau de preuve faible<sup>5,7</sup>). On recommande de débiter rapidement les corticostéroïdes (par exemple par Prednisone à 1 mg/kg/j). Le patient est considéré comme réfractaire au traitement si l'hémoglobine n'atteint pas le seuil des 10 g/dl en 3 semaines avec disparition des signes d'hémolyse. La seconde ligne proposée est alors de l'azathioprine, si le patient présente également une poussée de RCHU. En l'absence de poussée, les traitements proposés sont les mêmes que dans l'AIHA primaire, à savoir une splénectomie, du rituximab ou un autre immunosuppresseur<sup>1,8</sup>. Si le patient est non répondeur, une proctocolectomie totale peut être nécessaire, surtout si la maladie intestinale est sévère ou localement compliquée comme c'était le cas chez le malade présenté ci-dessus<sup>5</sup>.

Notre cas illustre qu'une colectomie totale pour recto-colite ulcéro-hémorragique peut guérir des manifestations extradiigestives de la maladie. Par ailleurs, il souligne l'importance de déterminer le caractère primaire ou secondaire d'une anémie hémolytique auto-immune.

Conflits d'intérêt : néant

## BIBLIOGRAPHIE

1. Zanella A, Barcellini W : Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014 ; 99 : 1547-54
2. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S *et al.* : Prevalence of Anemia in Inflammatory Bowel Diseases in European Countries. A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 936-45
3. Martinez P, Lambert M, Vanheuverzwyn R : Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia complicating ulcerative colitis. A case report. *Acta Gastroenterol Belg* 1991 ; 54 : 34-7
4. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C : Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis : an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 711-6
5. Plikat K, Rogler G, Schölmerich J : Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17 : 661-6
6. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M *et al.* : Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 1872-4
7. Ramakrishna R, Manoharan A : Auto-immune haemolytic anaemia in ulcerative colitis. *Acta Haematol* 1994 ; 91 : 99-102
8. Lechner K, Jäger U : How I treat autoimmune hemolytic anemia in adults. *Blood* 2010 ; 116 : 1831-8

### Correspondance et tirés à part :

G. CLAES  
Hôpital Erasme  
Service d'Hématologie  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : gclaes@ulb.ac.be

Travail reçu le 29 avril 2014 ; accepté dans sa version définitive le 18 novembre 2014.