

Faculté de Médecine De Constantine

Cours d'enseignement cycle clinique

4ème ANNEE MEDECINE

Module d'HEMATOLOGIE

Année Universitaire : 2021-2022

ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES

*Dr Mohamed Sid Ahmed
Maitre-assistant en Hématologie
HMRUC Constantine
sidahmedhematologie@gmail.com*

- **Anémie Hémolytique Acquisée Non Immunologique**
- **Anémie Hémolytique Auto Immune**

ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES NON IMMUNOLOGIQUES :

1. DEFINITION :

AH extra corpusculaires secondaires à la destruction prématurée des GR par ailleurs normaux par une agression extérieure à ceux-ci.

Trois situations prédominent : origine infectieuse, toxique, ou fragmentation des GR (mécanique)

On y inclut l'hémoglobinurie nocturne paroxystique

2. PRESENTATION CLINIQUE GENERALE :

Hémolyse :

- **soit chronique**, avec pâleur, ictère +/- marqué et urines foncées (= excès d'urobiline),

- **soit aiguë**, avec hyperthermie avec frissons, malaise intense, nausées, douleurs abdominales, douleurs lombaires, pâleur intense et signes d'anémie aiguë, état de choc pouvant précéder le coma : **elle correspond à une hémolyse intravasculaire et constitue une urgence médicale.**

Le contexte doit être précisé impérativement

3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

3.1. QUAND L'HÉMOLYSE EST CHRONIQUE :

Anémie modérée, compensée par un nombre élevé de réticulocytes.

Bilan d'hémolyse perturbé : augmentation de la bilirubine libre et des LDH ; haptoglobine diminuée.

3.2. DANS LE CADRE D'UN ACCIDENT HÉMOLYTIQUE AIGU :

Anémie normochrome normocytaire parfois macrocytaire

N° réticulocytes : augmentation 3-5 j après le début de l'hémolyse

Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et petite myélémie si hémolyse massive.

Plaquettes : souvent un peu augmenté, parfois diminué si CIVD associée.

Myélogramme : Inutile (mécanisme périphérique : montrerait une moelle riche avec hyperplasie érythroblastique).

Biochimie : bilan d'hémolyse perturbé :

Hémoglobininémie libre plasmatique > 100 mg/l

Haptoglobine < 0.3 g/L

Augmentation des LDH,

Excès de bilirubine libre

Etude des urines :

Hémoglobinurie (à différencier de l'hématurie, où les GR sont intacts après examen microscopique et compte d'Addis) ;

hémosidérinurie secondaire (après 1-3 semaines)

Autres :

Rechercher les signes d'insuffisance rénale (ionogramme sanguin, créatinine...)

Augmentation non spécifique du fer sérique et de la ferritinémie

4. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

4.1. CAUSES INFECTIEUSES :

Les infections parasitaires, bactériennes et virales :

***Paludisme, Trypanosomiase** (maladie du sommeil ; Afrique), **Leishmaniose viscérale.**

*Septicémie à *Clostridium perfringens*, autres infections bactériennes soit par effet direct ou libération d'un composant hémolytique (streptococcus), soit indirectement (AH par fragmentation de type SHU ou en association avec une CIVD).

*CMV : par association d'action toxique pure et d'une réaction immune avec formation d'auto Ac.

4.2. CAUSES TOXIQUES CHIMIQUES ET MÉDICAMENTEUSES :

- **action lipolytique** : benzène, toluène
- **agents oxydants** : divers produits toxiques (phénol, nitrates, colorants à base d'aniline)
- **intoxication par le plomb** (peintures, batteries au plomb : inhalation de vapeurs)
- **inhalation d'hydrogène arsénié** (industrie des métaux)
- **morsure de serpents.**
- **champignons** (amanite phalloïde)

4.3. CAUSES PHYSIQUES :

- **brûlures étendues**
- **gelures majeures**

4.4. CAUSES MECANIKES : SITUATIONS LIÉES À UNE FRAGMENTATION DES HÉMATIES

L'hémolyse est ici liée à la rupture directe des hématies par choc sur un obstacle, produisant des schizocytes.

4.4.1. Maladies du cœur.

- Toutes les situations provoquant une turbulence excessive intracardiaque : déplacement de prothèses valvulaires, maladies des valves cardiaques,

4.4.2. Microangiopathies thrombotiques (MAT).

4.5 HEMOGLOBINURIE NOCTURNE PAROXYSTIQUE (HNP; maladie de Marchiafava – Micheli)

- Maladie clonale rare de la cellule souche hématopoïétique liée à une mutation somatique acquise du gène PIG-A, provoquant la perte d'ancrage de diverses molécules de la surface cellulaire qui protège la membrane du GR de l'action hémolytique du complément.

- Comme **DAF** ou **CD55** (decay accelerating factor, qui limite la formation de C3 convertase) et **MIRL** ou **CD 59** (Membrane inhibitor of reactive lysis, protège la membrane de la lyse médiée par le complément).

- Maladie observée surtout chez l'adulte jeune (médiane vers 30 - 40 ans).

- **Deux principaux modes de découverte :**

Forme classique (3/4 des pts) : maladie hémolytique et/ ou thrombosante « de novo »,

Forme aplasique (1/4 des pts) : dans les suites d'une aplasie médullaire.

5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Ce sont globalement des maladies rares

La présentation clinique autant que les antécédents (+++), l'interrogatoire (si possible), et un bilan biologique basique avec hémogramme, recherche de schizocytes, et bilan d'hémolyse, vont orienter le diagnostic.

On exclut les diverses étiologies d'anémies hémolytiques avec les examens simples :

- Morphologie érythrocytaire sur frottis (schizocytes, sphérocytes, inclusions parasitaires),
- Test de Coombs direct (AHAI).

On envisage dans un second temps l'exclusion des diverses AH constitutionnelles.

ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO IMMUNES (AHAI)

1. DEFINITION :

AH liées à la **présence d'Auto-Ac dirigés contre un Ag de la surface des GR** : les GR recouverts d'Ac sont « sensibilisés » et seront détruits, soit :

- par phagocytose dans les tissus (= **hémolyse intra tissulaire**),
- soit par lyse en présence de complément dans la circulation sanguine (= **hémolyse intra vasculaire**)

Les GR ont une durée de vie raccourcie.

Ce sont les plus fréquentes des AH acquises d'origine extra corpusculaire

2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE, ASPECTS CLINIQUES :

➤ Formes pauci ou asymptomatiques :

- * Situation la plus fréquente ;
- * Souvent reliées à une hémolyse intra tissulaire,
- * Peuvent être révélées par **une triade hémolytique** :

Syndrome anémique d'importance variable, un subictère ou ictère et une splénomégalie (souvent modérée)

La triade hémolytique peut être incomplète (absence de splénomégalie)

➤ Formes symptomatiques :

- * Souvent liées à une crise hémolytique intra vasculaire.
- * Constituent souvent une urgence hématologique,
- * La déglobulisation est souvent brutale, massive : pâleur, fièvre, douleurs abdominales, hémoglobinurie (insuffisance rénale).

➤ On recherchera des manifestations au froid (acrocyanose, phénomène de Raynaud) ou des ulcérations cutanées, évoquant une agglutinine froide.

➤ Splénomégalie modérée dans 1/3 des cas ; si plus importante, rechercher d'emblée un syndrome lymphoprolifératif.

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE POSITIF :

4.1. HEMOGRAMME :

* **Anémie modérée, parfois sévère. (Parfois Hb < 5g/dl)**

Normochrome, normocytaire ou macrocytaire.

La macrocytose (jusque 110 fL) est liée au fait que les réticulocytes ont un volume de 20% supérieur à celui des GR définitifs, ce qui fait augmenter le volume moyen des hématies.

Remarque : la macrocytose est parfois secondaire à une carence en folates liée à une consommation accrue par l'érythropoïèse excessive (dans l'hémolyse chronique)

* **Régénérative : réticulocytes = > 120 000 élt/mm³**

Remarque : la N° rétic est parfois « normale » au court des 3 premiers jours d'une crise hémolytique,

* **Frottis sanguin :**

- Anisocytose avec macrocytose et **polychromatophilie** (liée aux réticulocytes : plus grands, souvent un peu bleutés),
- des **sphérocytes** s'observent dans 1/3 des cas (jusque 100% des GR) : secondaires à la phagocytose de fragments de membrane recouverts d'Ac par les macrophages lors du passage des GR dans la rate, ce qui entraîne une perte de protéines et la sphérisation.
- **absence de schizocytes** (important pour le diagnostic différentiel).
- **Erythro-myélémie** = présence d'érythroblastes circulants voir des myélocytes (signe de régénération)

* **Leucocytes :**

Nombre normal ; parfois polynucléose neutrophile dans les poussées aiguës.
Une lymphocytose au-delà de 5000 élt/mm³ devra être exploré : lymphoprolifération maligne

*** Plaquettes :**

Nombre le plus souvent normal

Petite augmentation possible lors des crises aiguës hémolytiques

Si thrombopénie : évoquer un syndrome d'Evans (très rare) = coexistence d'au moins 2 cytopénies auto-immunes (ici AHAI et PTI).

4.2. MYELOGRAMME :

N'est pas réalisé pour le diagnostic de l'AHAI, mais dans le cadre du bilan étiologique :

- moelle riche avec hyperplasie érythroblastique.
- étudier le nombre et la morphologie lymphocytaires : syndrome lymphoprolifératif associé ?

4.3. SIGNES BIOCHIMIQUES D'HEMOLYSE :

- **Bilirubine augmentée**, essentiellement
- **fer sérique augmenté**
- **LDH augmentées**,
- **Haptoglobine.**

hémolyse intratissulaire : Hp très basse (= 0.1 – 0.5 g/L) (N= 0.7 – 2.5 g/L),

hémolyse intravasculaire : souvent < 0.03 g/L (= indosable).

***Hémoglobine libre plasmatique** : augmentée dans l'AH intra vasculaire. L'Hb libre non captée par l'haptoglobine se retrouve dans les urines : une **hémoglobinurie** apparaît, avec risque d'anurie (insuffisance rénale aiguë possible).

4.4. LES TESTS IMMUNO-HEMATOLOGIQUES :

4.4.1. Test de coombs direct, ou test a l'antiglobuline :

Met en évidence des Ac ou des composants du complément fixés à la surface des GR.

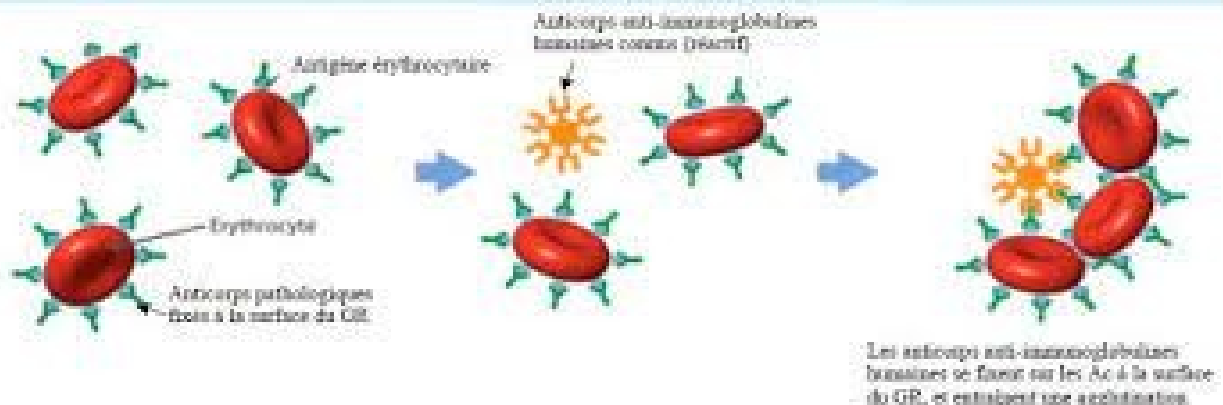
On utilise successivement :

Une **antiglobuline polyspécifique** (dirigée contre tous les types d'Ig et le complément),

Puis diverses antiglobulines **monospécifiques** : anti IgG, anti IgM, anti-C' (C3d isolé).

Les principales positivités sont : **IgG seul ou IgG + C3d,**
C3d isolé ou IgM + C3d

Test de Coombs direct met en évidence des anticorps fixés sur la membrane du GR



* Faux négatifs : erreur technique, quantité d'Ac trop faible, AHAI à IgA (3% des AHAI)

4.4.2. Recherche d'anticorps sériques = test de Coombs indirect :

Le sérum du malade est mis en contact avec des **hématies tests ou d'un panel connu**, puis les hématies sont lavées et mise en contact avec une antiglobuline : l'agglutination signe la présence d'Ac.
L'agglutination différentielle des hématies du panel choisi permet de déterminer la **spécificité de l'Ac**.

5. EXAMENS COMPLEMENTAIRES, CLASSIFICATION ET PRINCIPALES ETIOLOGIES :

*Chez l'enfant, on évoque :

Origine infectieuse, à Ac chauds ou froids = 15 % des AHAI,
Avec signes d'auto immunité = 30 % des AHAI,
Isolée = 55 % des AHAI.

*Chez l'adulte :

Secondaire = 50 % des AHAI,
Idiopathique = 50 % des AHAI : la découverte d'une AHAI peut précéder de + mois ou années le diagnostic d'une hémopathie ou d'une tumeur solide, et une surveillance prolongée est nécessaire.

5.1. AH à auto Ac chauds :

Les AHAI à Ac chauds représentent 70% du total des AHAI :
Plutôt responsables d'hémolyses chroniques intra tissulaires,
Température de fixation optimale des Ac = 37°C.
Test de Coombs direct positif IgG seul ou mixte (G+C').
Idiopathiques dans 50 % des cas. Diverses maladies doivent être recherchées :

MALADIE RECHERCHEE

Maladie auto-immune

Y penser chez un pt jeune ;
LEAD : 20% des AHAI IIaires.
A évoquer devant toute AHAI (plus encore si syndrome d'Evans);
Autres : syndrome des antiphospholipides ; parfois au cours des maladies auto-immunes spécifiques d'organes (thyroïdite, hépatite, diabète), rectocolite hémorragique.

Hémopathie lymphoïde.

Y penser surtout après 50 ans
LNH de bas grade (zone marginale), maladie de Waldenström, LLC, lymphadénopathie angio-immunoblastique (maladie rare, mais TCD+ dans plus de la moitié des cas)

Infection virale

EXAMENS RECOMMANDES

Ac anti nucléaires (AAN), et si + :
Ag nucléaires solubles,
Anti DNA natif,
Dosage du C',
Anticoagulant lupique,
Ac anti cardiolipides
à discuter : Fractions C3 et C4 du C', CH50

Electrophorèse des protéines sériques et immunofixation,
Scanner thoraco-abdomino-pelvien
en fonction du contexte : Immunophénotype des lymphocytes circulants,
BOM, Biopsie ganglionnaire

Sérologies VHC, HIV, HBV
A discuter, en fonction du contexte : CMV et EBV (si contexte évocateur), parvovirus B19

5.2. AH à auto Ac froids

Optimum thermique bas (cependant parfois jusque 30 °C)

Hémolyse déclenchée à une température inférieure à 30°C ; intra vasculaire ou non.

Idiopathiques dans 50 % des cas. Deux types de maladies doivent être recherchés :

Maladie recherchée	Examens recommandés
Infection	En fonction du contexte : Sérologies : Mycoplasme, VIH, VHC, EBV, CMV PCR EBV, CMV
Hémopathie lymphoïde	Electrophorèse des protéines sériques et immunofixation, Scanner thoraco-abdomino-pelvien Immunophénotype des lymphocytes circulants si pas de contexte infectieux évident) A discuter, en fonction du contexte : BOM, Biopsie ganglionnaire

* Les AHAI post-infectieuses = aiguës, transitoires :

Au total 1/3 des AHAI à Ac froids.

Plus fréquentes chez l'enfant (= 10% des AHAI de l'enfant).

Liées à Mycoplasma pneumoniae +++

Peut nécessiter un support transfusionnel .

Résolution spontanée en qq semaines à 2-3 mois.

* Formes chroniques et maladie des agglutinines froides :

L'IgM est monoclonale, de titre élevé .

Elle est presque toujours découverte après 55 ans :

- soit fortuitement : l'IgM entraîne une agglutination des GR à froid et provoque une anomalie particulière de l'hémogramme à température ordinaire ;

- soit parce que l'on observe des manifestations cliniques : syndrome de Raynaud et acrocyanose au froid, hémolyse.

* Quel que soit le mode de découverte, elle est :

- soit associée à une hémopathie lymphoïde chronique (essentiellement un lymphome (75% des cas), de type lympho plasmocytaire dans 50% des cas, associé à un pic IgM monoclonal) ;

soit idiopathique .

6. EVOLUTION ET TRAITEMENT :

***AH A ANTICORPS FROIDS : POST INFECTIEUSES :** évolution favorable après un traitement anti infectieux (Mycoplasma).

*AH A ANTICORPS CHAUDS : AHAI :

Traitement de la maladie causale.

Traitement de fond : corticothérapie 1mg/kg/j = 80 % des pts répondent après 4 – 6 semaines.

Si inefficacité ou rechute, on peut envisager successivement : immunosuppresseurs (cyclophosphamide, ciclosporine), splénectomie.

***MALADIE DES AGGLUTININES FROIDES :**

Pas de traitement spécifique.

Limiter l'exposition au froid.

Si anémie mal tolérée : transfuser des CG réchauffés à 37°C.

Corticothérapie, splénectomie : peu efficaces.