

## ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES (AHAI)

### I. DEFINITION :

Les AHAI sont un groupe d'AH acquise extra-corporelles, résultat de la destruction des GR par des auto-Ac spécifiques dirigés contre des déterminants antigéniques des groupes sanguins érythrocytaires.

La prévalence est estimée à 1 - 2/100.000 habitants ; 60 % sont AHAI à auto-anticorps chauds ; le Sex-ratio est généralement = 1 ; touchent aussi bien l'Enfant et l'Adulte (73% des patients > 40 ans au diagnostic) ; Primitives (38%) ou Secondaires (62%).

La Mortalité globale de l'AHAI de l'adulte varie entre 8% - 17% avec un risque accru de thrombose chez 15 - 20% des patients.

### II. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'apparition des **auto-anticorps** traduit la rupture de tolérance immunitaire à l'égard des propres Ag de l'individu. Ils sont habituellement dirigés contre les systèmes antigéniques des groupes sanguins, et sont dits chauds ou froids selon que leur température optimale d'activité in vitro se situe à 37 ou 4°C.

Les auto-anticorps le plus souvent rencontrés sont les Ig G chauds, les Ig M froides voire des Ig G biphasiques (fixant à froid et hémolysant à chaud).

L'hémolyse est principalement **intratissulaire**, prioritairement dans le SRE. En cas d'hémolyse avec intervention du complément, l'hémolyse est **intravasculaire** avec fixation à l'haptoglobine. Quand toute l'haptoglobine est consommée, l'Hb passe dans le plasma (*hémoglobinémie*) et les urines (*hémoglobinurie*).

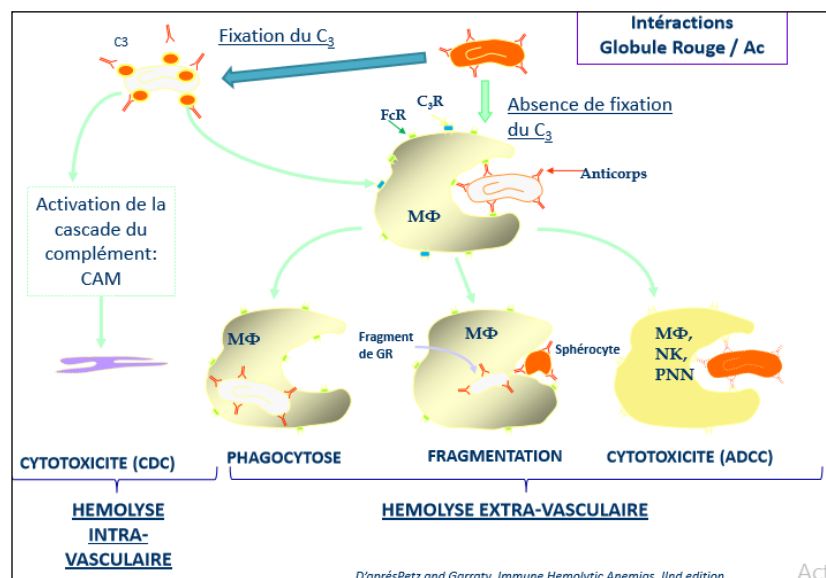


Figure 1 : Mécanisme physiopathologique de l'hémolyse au cours des AHAI.

### III. PRESENTATIONS CLINIQUES :

En plus des signes de la maladie causale qui peuvent prédominer, on peut trouver :

- *Tableau d'hémolyse aiguë* : tableau frustré, de prise en charge difficile qui peut être compliqué par un tableau de choc ;
- *Tableau d'hémolyse chronique* avec triade hémolytique ;

- *Circonstances associées à une pathologie au froid* : Syndrome de Raynaud.
- *Signes rares* : - insuffisance coronarienne ou cardiaque, - phlébite des membres inférieurs, - Lithiase vésiculaire volontiers silencieuse + fièvre inexpliquée.

#### IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

L'AHAJ peut être découverte fortuitement lors d'un bilan systématique ou lors d'une affection chronique (LLC, LEAD) ; ou découverte dans le cadre d'une anomalie biologique [difficultés de GS ou de RAI, auto-agglutination spontanée dès le prélèvement].

**a) Hémogramme** : révèle une Anémie **Normochrome, Normocytaire ou Macrocytaire Régénérative**. La profondeur de l'anémie est variable.

Sur frottis sanguin : Anisocytose, Polychromatophilie, Absence de schizocytes ; sphérocytose fréquente, ± érythroblastes circulants (AHAJ à Ac chauds +++).

La *leucocytose est élevée* avec parfois une *myélémie (d'accompagnement)*. Les plaquettes sont normales.

**b) Bilan d'hémostase** : révèle : -Augmentation de la bilirubine libre, -Diminution de l'haptoglobine, -Augmentation LDH, - Hémoglobinémie, Hémoglobinurie (HIV), + Augmentation de l'urobilinurie urinaire et du stercobilinogène fécal.

**c) Bilan immuno-hématologique** : prouve l'origine immune de l'hémostase et la nature autologue des Ac (Déterminer la classe, l'amplitude thermique, la spécificité, l'activité hémolytique, le titre).

#### ❖ **Test Direct à l'Antiglobuline TDA ou Test de Coombs Direct** :

Il est positif, affirme la sensibilisation in vivo des GR, permet de définir la nature de l'Ac et la présence ou non de complément. Il est effectué simultanément à 37 et 4°C et individualise 4 situations : Présence isolée d'une Ig ; Présence isolée de complément ; Présence simultanée d'une Ig et de complément ; Absence de protéine décelable à la surface des GR (AHAJ à TDA négatif).

❖ **Élution de l'anticorps** détache les Ac de la surface érythrocytaire par la chaleur, et permet de confirmer la présence d'Ac et d'étudier leur spécificité antigénique par la mise en présence de l'éluât avec les GR du patient, et de 2 panels d'hématies-tests.

❖ **Test de Coombs indirect** permet l'étude des Ac à l'état libre dans le sérum. Les techniques utilisées sont les mêmes que celles pratiquées sur l'éluât.

#### ❖ **Recherche des agglutinines irrégulières RAI.**

**d) Examens complémentaires** : en fonction du contexte (bilan immunologique, Ac antinucléaires, sérologies virales, immunophénotypage lymphocytaire, .....).

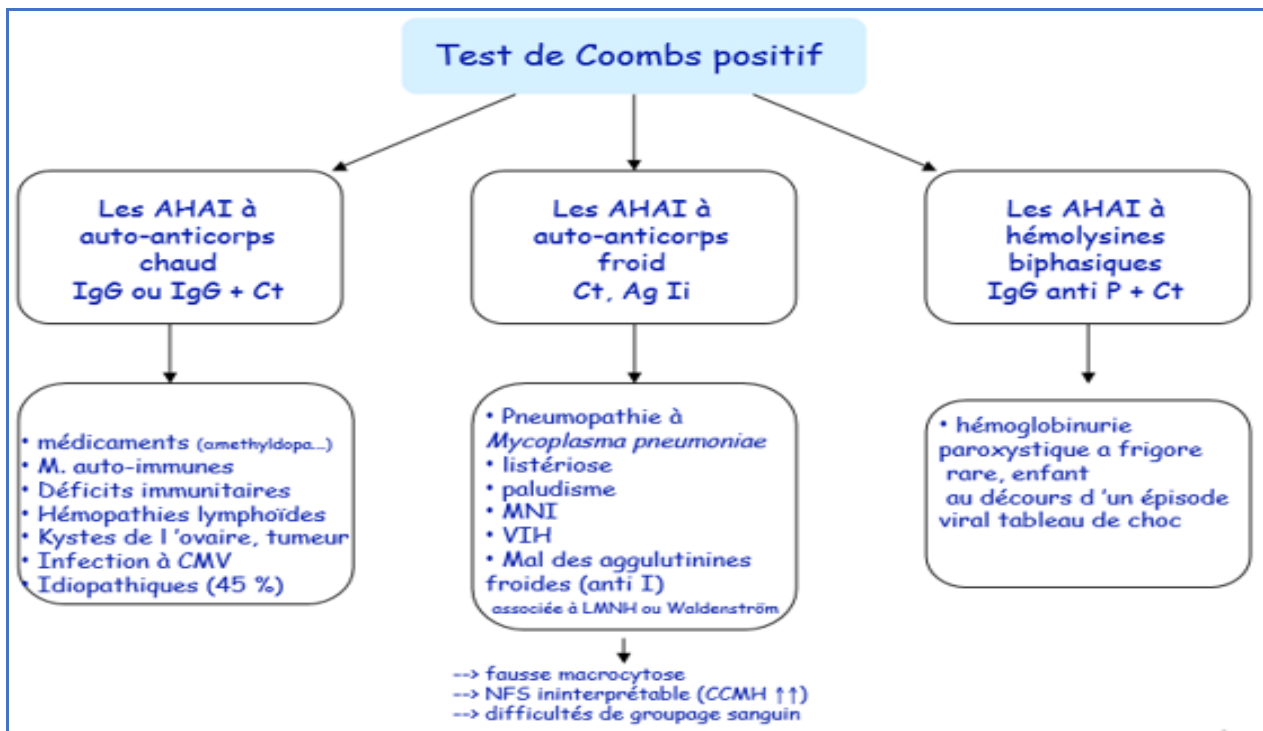


Figure 2 : Orientation diagnostique des AHAI selon les résultats du TDA.

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : avec :

1) Anémies hémolytiques acquises	2) Anémies hémolytiques congénitales
*Hémolyse allo-immune et immuno-allergique médicamenteuse, *Hémolyses toxiques, *Hémolyses bactériennes et parasitaires : *Hémoglobinurie paroxystique nocturne ou maladie de Marchiafava-Micheli, *Hémolyses mécaniques : schizocytes > 2%.	*Anomalies de l'hémoglobine : <i>thalassémie</i> , *Anomalies de la membrane : Maladie de Minkowski-Chauffard, Elliptocytose congénitale, *Anomalies des enzymes : Déficit en G6PD, Déficit en pyruvate kinase et en glutathion réductase.

VI. CLASSIFICATIONS DES AHAI :

- **Classification Evolutive :**
  - ➔ Formes aiguës transitoires (HIV, IgM),
  - ➔ Formes chroniques (HIT, IgG),
  - ➔ Formes chroniques avec poussées aiguës (IgG biphasiques).
- **Classification Etiologique :**
  - ➔ Formes idiopathiques,
  - ➔ Formes associées à une maladie immunologique,
  - ➔ Formes associées à une maladie sans lien établi.
- **Classification Immunologique :**
  - ➔ AHAI à auto-anticorps « chauds » (IgG),
  - ➔ AHAI à auto-anticorps « froids » (IgM),
  - ➔ AHAI à auto-anticorps biphasiques (IgG).

## Classification et caractéristiques principales des AHAI

Type d'AHAI	Terrain / Clinique	Formes « secondaires »	Classe d'Ig. Agglu.Froides (AF)	Optimum thermique	Spécificité du TDA	Eluat	Spécificité de l'anticorps/cible(s) antigénique(s)
1. AHAI à auto-anticorps « chauds »	Adulte > enfant Hémolyse intra-tissulaire (rate), mode d'installation subaigue	~ 50 à 60% des cas ~ 30% chez l'enfant (cf. tableau 2)	IgG >> IgA, IgM AF absentes ou + à taux faible	37°C	IgG ± C3d	IgG	Mono ou pan-spécifique (protéine bande 3, glycophorine A, Rhésus)
2. MAF	Age > 50 ans Hémolyse intra-tissulaire (foie) ± intravasculaire, acrosyndrome au froid	- IgM kappa monoclonale dans 90% des cas	IgM >>> IgA ou IgG AF > 1/64	4°C	C3	négatif	I > i >> Pr
3. Autres AHAI à ac. « froids »	Enfant, adulte jeune. Hémolyse intra-vasculaire Prodromes infectieux	Infections (mycoplasme, EBV...)	IgM polyclonale AF ≥ 1/64	4°C	C3	négatif	I > i
4. Hémoglobinurie paroxystique « à frigore »	Exceptionnelle chez l'adulte Hémolyse aigue intra-vasculaire	Infections (mycoplasme, syphilis, virus)	IgG (hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner)	> 30°C	C3	négatif	P + c (hémolysine biphasique)
5. AHAI « mixtes »	Adulte	LMNH	IgG, IgM ± AF 1/64 à 1/500	Large amplitude thermique (4°- 37°C)	IgG ± C3	IgG	Pan-spécifique

**Notes :** TDA = test direct à l'antiglobuline ; MAF = maladie chronique des agglutinines froides, AF = agglutinines froides; Ac. = anticorps, LMNH = lymphome malin non hodgkinien

## VII. ETIOLOGIE DES AHAI :

## 1) AHAI Secondaires :

**a) Infections aiguës :** pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae*, virose (EBV, CMV, VIH, hépatite virale, infection rhino-pharyngée de l'enfant), souvent une **IgM froide anti-I ou anti-i**.

**b) Hémopathies lymphoïdes (60%) :** LLC, LMNH et LMH, M. de Waldenström (IgG anti-RH).

**c) Maladies systémiques (20%) :** LED (IgG anti-RH), Syndrome d'Evans (AHAI +PTI), Sclérodémie systémique, Polyarthrite rhumatoïde PR, ...

**d) Médicaments :** a-méthyl-dopa (Aldomet), L-dopa (Lévopopa). (IgG anti-RH).

**e) Certaines tumeurs ovariennes :** kystes dermoïdes et dysembryomes. (IgM /IgG anti-RH).

**f) Autres affections :** Cirrhose hépatique, rectocolite hémorragique, maladie de Biermer, certains déficits immunitaires dont celui induit par le VIH, syphilis...

## 2) AHAI Idiopathiques : 02 cas à distinguer :

**\*Formes à IgG chaudes :** IgM ou IgG chaudes, complément isolé ou associé à une Ig.

\***Formes à IgM froides** ou **Maladie des Agglutinines Froides MAF** est une maladie de l'adulte surtout masculin. L'affection évolue sur un mode *chronique* avec des accès aigus. L'IgM est de type anti-i.

**Cas particulier des AHAI à TDA négatif** : rien ne permet la distinction avec celles chaudes.

### VIII. EVOLUTION & PRONOSTIC :

Les formes aiguës (contexte infectieux, le plus souvent chez l'enfant), sont transitoires.

Les formes chroniques (chez l'adulte), débutent de façon progressive, sont susceptibles de poussées hémolytiques. La fréquence des pathologies associées est de plus en plus grande.

Le pronostic des formes infectieuses/idiopathiques est très favorable. Les formes chroniques (associées ou non à d'autres pathologies) sont grevées d'une mortalité de 10 à 20%.

### IX. TRAITEMENT, SURVEILLANCE & SUIVI :

#### 1) Mesures générales symptomatiques :

- Maintien d'une bonne hydratation (prévenir les conséquences rénales de l'hémolyse) ;
- Supplémentation systématique en acide folique ;
- Mesures de protection vis-à-vis du froid dans le cas de la MAF ;
- Prévention des infections opportunistes ;
- Traitement probabiliste précoce de toute infection suspectée ;
- Prévention de complications infectieuses ; Vaccinations (respect du calendrier vaccinal).

#### 2) Moyens thérapeutiques :

Le traitement **symptomatique** est basé sur les **transfusions de globules rouges** :

- Nécessaire dans un contexte d'urgence, à la phase initiale, en cas de mauvaise tolérance clinique de l'anémie et/ou de déglobulisation rapide ou profonde ;
- Rendement Transfusionnel souvent médiocre (rapport risques/bénéfices à évaluer) ;
- En absence d'ATCD transfusionnels/obstétricaux ⇒ Choix des CGR facile (ABO et Rhésus) ;
- Si présence d'auto-Ac polyspécifiques ⇒ CGR phénotypés les plus compatibles possibles ;
- AHAI à auto-Ac «froids» : CGR réchauffés à 37°C juste avant la transfusion (réchauffeur) ;
- Transfusion débutée à faible débit ;

Les moyens du traitement **étiologique** sont la **corticothérapie**, l'utilisation d'**autres immunosuppresseurs**, et enfin la **splénectomie**.

Les indications du traitement étiologique diffèrent selon le **contexte étiologique**.

Les **AHAI idiopathiques à IgG chaudes** relèvent de corticothérapie à forte doses. Le test de Coombs se négative plus lentement.

La splénectomie est indiquée après avoir fait la preuve du siège splénique prédominant de l'hémolyse.

L'efficacité de la corticothérapie est complète dans 20 à 30% des cas, nulle dans 15 à 20% des cas. La splénectomie est efficace dans plus de 60% des cas.

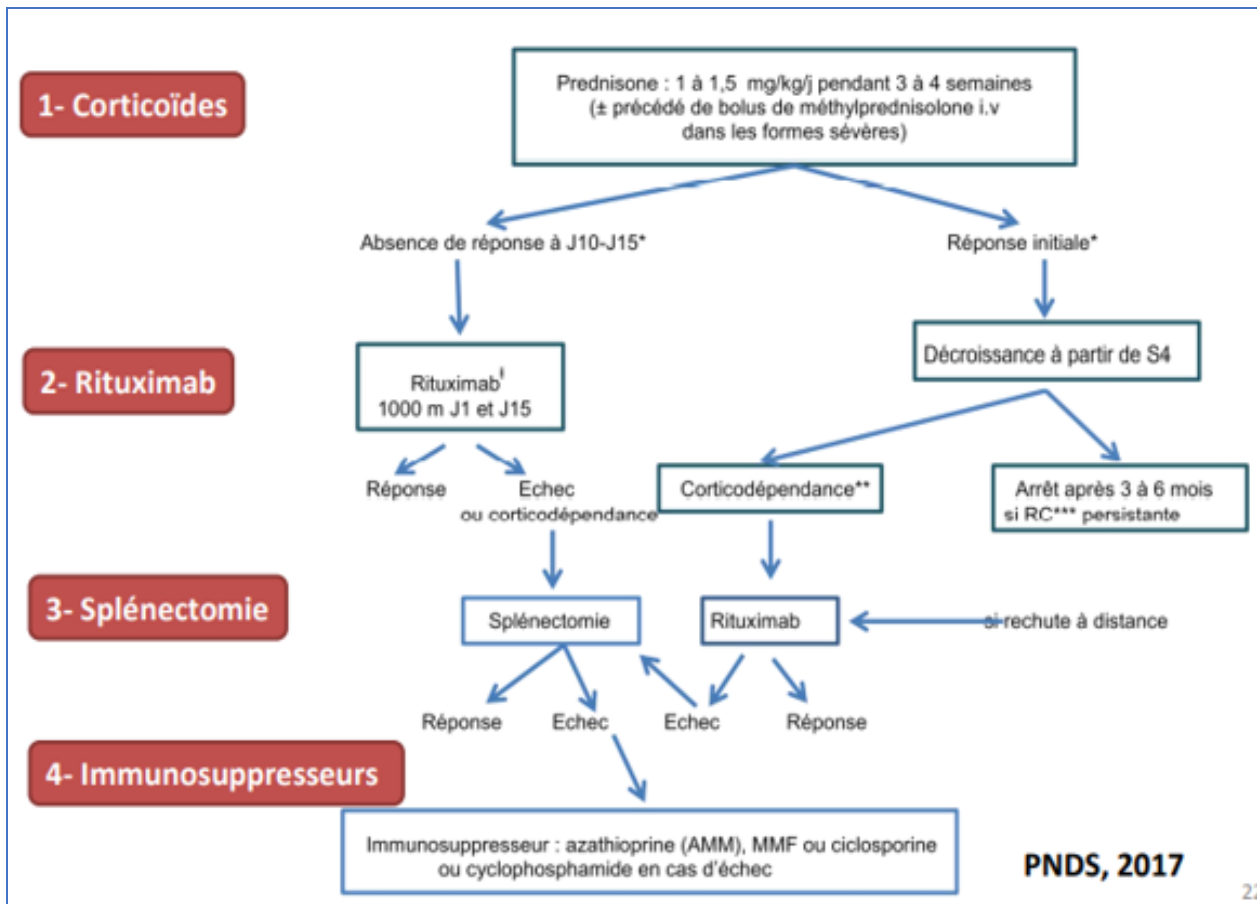


Figure 3 : Traitement de l’AHAI à auto-Ac chauds chez l’adulte.

Dans la **MAF**, l’abstention thérapeutique est la règle avec prescription préventive d’acide folique et le conseil de séjour en région chaude pendant l’hiver.

Dans les **AH immuno-allergiques**

**médicamenteuses**, l’arrêt de la molécule en cause, des spécialités la contenant/contenant une substance chimiquement apparentée est impératif.

**3) Surveillance :**

La surveillance reprend les éléments du diagnostic positif clinique et biologique.

Examens	Situations particulières
Hémogramme Bilan hépatique (ASAT, ALAT, γGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale); Bilan rénal : inogramme sanguin, urée, créatininémie et calcul de la clairance de la créatinine; Exploration d’une anomalie lipidique (CT, HDL-C, TG, calcul de la concentration plasmatique de LDL-C).	Suivi du traitement par ciclosporine
Suivi biologique des traitements pharmacologiques, en respect de l’AMM <b>Kaliémie, calcémie, phosphorémie, glycémie à jeun</b>	Suivi du traitement par corticoïdes
Suivi post-transfusionnel Hémogramme Surveillance d’une iatrogénie: RAI Sérologies virales (anticorps anti-VHC, anti-VIH1+2, anti-HBc, antigène HBs...) et dosage des ALAT, Ferritinémie.	