

Les Anémies Hémolytiques Auto Immunes

(AHAI)

I-Définition

Les AHAIs sont des états pathologiques dus à la présence d'auto anticorps dirigés contre les antigènes de groupe de la membrane érythrocytaire. La production des auto anticorps est due à un dysfonctionnement bénin ou malin du système lymphoïde.

Les AHAIs sont le plus souvent secondaires à des affections néoplasiques chez les adultes et les sujets gés ou à des maladies infectieuses chez les enfants, plus rarement en l'absence de cause on les qualifie d'AHAI idiopathiques.

L'auto anticorps est responsable de la diminution de la durée de vie du globule rouge liée à leur destruction immunologique : leur durée de vie devient inférieure à 120 jours .

Il s'agit d'un anticorps immun de nature IgG ou IgM (anticorps chaud de type IgG se fixant sur la membrane du globule rouge et hémolysant à chaud) soit un antigène Ii (anticorps froid de type IgM) de fixant sur la membrane du globule rouge et hémolysant à froid).

II- Physiopathologie

Il s'agit d'un anticorps immun de nature IgG ou IgM. La cible est un antigène de la membrane érythrocytaire touchant soit les glycoprotéines du système Rhésus (anticorps chaud de type IgG se fixant sur la membrane du globule rouge et hémolysant à chaud) soit un antigène Ii (anticorps froid de type IgM) se fixant sur la membrane du globule rouge et hémolysant à froid).

L'anticorps immun **active le système du complément** par la voie classique. En se fixant sur la membrane du globule rouge, il fixe la fraction C1q du complément. Le complément est formé d'une trentaine de protéines plasmatiques qui s'activent successivement par coupure protéolytique pour conduire au stade final à la formation du complexe multiprotéique MAC (pour « membrane attack complex »). Le MAC, lyse le globule rouge en perforant sa membrane (hémolyse). Il y a une libération massive d'hémoglobine et une hémoglobinémie

III-Diagnostic clinique

Est en règle facile, évoqué sur les données :

-Anamnestiques : absence d'ATCD personnels et familiaux d'anémie hémolytique

-Cliniques et biologiques montrant un syndrome d'hémolyse : Le syndrome d'hémolyse peut réaliser plusieurs formes cliniques :

1-Formes avec une hémolyse extravasculaire : c'est la forme la plus fréquente ,le début peut être progressif ou brutal marqué par une asthénie , des douleurs abdominales et de la fièvre .la phase d'état est caractérisée par la triade du syndrome hémolytique : pâleur d'intensité variable , un subictère conjonctival modéré et une splénomégalie .

2-Formes avec une hémolyse intra vasculaire :

Le début est brutal se traduit par un tableau d'hémolyse aigue associerait pcm importante, un subictère conjonctival, frissons, fièvre douleurs diffuses abdomino -pelvienne et d'un état de choc, coloration noirâtre des urines avec ligo anurie ou anurie.

3- la maladie des agglutinines froides

Le malade présente lors d'une exposition au froid en plus des signes d'hémolyse extravasculaire, des signes du type syndrome de Raynaud avec des phénomènes d'acrocyanoose pouvant aller jusqu'à la nécrose. On note parfois une hémoglobinurie.

IV- Diagnostic biologique

1. Hémogramme

* Anémie modérée, ou parfois sévère.

Hémoglobine : 5 g/dL.

Normochrome, macrocytaire (VGM jusque 110 fL), *régénérative* : taux de réticulocytes = 150 -600 G/L (voire plus)

Frottis sanguin : montre

- Anisocytose avec polychromatophilie (liée aux réticulocytes), des sphérocytes s'observent dans 1/3 des cas, absence de schizocytes (important pour le diagnostic différentiel), des hématies avec inclusions : corps de Howell Jolly (fragment d'ADN), anneaux de Cabot (restes du fuseau mitotique des érythroblastes) = signes de dysérythropoïèse. -.

- Erythroblastémie = présence d'érythroblastes circulants (en parallèle de l'hyper réticulocytose).

* **Leucocytes** : Nombre normal ; parfois polynucléose neutrophile dans les poussées aiguës, associée à une discrète myélémie (< 5%).

Plaquettes : Nombre le plus souvent normal, si thrombopénie : évoquer un syndrome d'Evans (très rare) = coexistence d'au moins 2 cytopénies auto-immunes (ici AHAI et PTI).

2. Myélogramme

N'est pas réalisé pour le diagnostic de l'anémie hémolytique, mais dans le cadre du bilan étiologique. Moelle riche avec hyperplasie érythroblastique (40 -80 % d'érythroblastes).

3. Signes biochimiques d'hémolyse

- **Bilirubine augmentée**, essentiellement libre (surtout dans anémies hémolytiques intra tissulaires, mais observable dans les AH intra vasculaires), dans 80 % des cas .

- **LDH augmentées**, dans 80 % des cas

- **Haptoglobine (Hp)** :

Hémolyse intra tissulaire : Haptoglobine très basse (= 0.1 – 0.5 g/L) (N= 0.7 – 2.5 g/L),

Hémolyse intra vasculaire : 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).

- Autres :

Fer sérique augmenté, ferritine augmentée, urobiline urinaire augmentée, et stercobilinogène fécal augmenté (surtout hémolyses intratissulaires).

4. Les tests immuno-hématologiques

- **Test de Coombs direct ou test à 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 réactifs sont polyclonaux ou monoclonaux, et on réalise éventuellement les tests à 37°C et à 4°C .

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

- 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**.

Le test peut être réalisé à diverses températures (4°C, 22°C et 37°C) et/ou sensibilisé par traitement enzymatique des GR par les protéases (papaïne).

On peut par cette méthode déterminer le titre de l'Ac (dilutions successives du sérum du pt), et déceler des Ac à faible affinité.

- Test d'élution directe

Surtout utile pour définir la spécificité des Ac vis-à-vis des Ag de groupe sanguin ; n'est pas indispensable au diagnostic. Confirme la présence d'un Ac fixé sur les GR et permet d'étudier la nature, les caractéristiques et la spécificité de l'Ac. Les Ac fixés sur les GR sont détachés (chaleur, éther, digitonine acide), et sont ensuite mis en contact avec un panel de GR de phénotype connu

V-Le diagnostic positif se base sur :

a-Triade d'hémolyse : Pâleur, ictère cutanéomuqueux, spm

b-L'augmentation du taux des réticulocytes > 120 Giga/l

c-La diminution voire effondrement du taux d'haptoglobine < 0,75 g/L.

Les autres paramètres ne font que confirmer l'hémolyse :

a -L'augmentation du taux de la LDH (sensible mais peu spécifique)

b-L'augmentation du taux de la bilirubinémie libre

VI- Diagnostic différentiel d'une A H A I

Deux examens essentiels à réaliser en urgence :

- Le test de Coombs direct

-La recherche de schizocytes pour éliminer une microangiopathie thrombotique.

1-Anémies hémolytiques à test de Coombs direct négatif :

- Maladies constitutionnelles du GR : membrane (sphérocytoses, elliptocytoses), enzymes (déficit en G6PD, en PK), hémoglobinopathies (drépanocytose, thalassémies)

- Anémies hémolytiques acquises :

* Liées à des toxiques : médicaments ou autres agents oxydants (transforment l'Hb en méthémoglobine) : hémolyse chronique, mais parfois brutale et intense.

* origine infectieuse : paludisme (hémolyse intra vasculaire, intense pour *P falciparum*) ; *clostridium perfringens*, diverses septicémies.

* mécaniques : prothèses cardiaques ; microangiopathies thrombotiques (purpura thrombocytopénique thrombotique, syndrome hémolytique et urémique du jeune enfant, ...).

* hémoglobinurie nocturne paroxystique (maladie de Marchiafava Micheli) : maladie acquise secondaire à un déficit en une molécule membranaire.

2-Anémies hémolytiques à test Coombs positif mais non auto-immunes :

* Maladie hémolytique néonatale : allo immunisation foeto maternelle

* Immuno-allergie médicamenteuse : Ac anti-médicaments (quinidines, bêta-lactamines) qui forment des complexes Ag-Ac se fixant ensuite sur les GR ,l'hémolyse peut être aiguë, brutale.

* Accidents transfusionnels

* Traitement par immunoglobulines

VII-Diagnostic étiologique

Il se base sur le résultat du test de Coombs érythrocytaire, on distingue 3 types d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) :

1-les AHAI à auto-anticorps chauds

2-les AHAI à auto-anticorps froids

3-les AHAI à hémolysine biphasique

Donc la découverte d'une AHAI impose la recherche d'une étiologie.

1-les AHAI à auto-anticorps chauds

L'anémie hémolytique à Ac chauds est la forme la plus fréquente d'anémie hémolytique auto-immune; elle est plus fréquente chez la femme. Les auto-Ac de l'anémie hémolytique à Ac chauds réagissent généralement à des températures $\geq 37^{\circ}\text{C}$. L'anémie hémolytique auto-immune peut être classée comme

-Primitive (idiopathique) cause inconnue = 50% des cas

-Secondaire associées à une maladie sous-jacente = 50 % des cas (en association avec certaines maladies telles que le lupus érythémateux disséminé, les lymphomes, la leucémie lymphoïde chronique ou après pris de certains médicaments) ex., alpha-méthyl dopa, lévodopa).

2-Les AHAI à auto-anticorps froids (agglutinines froides)

L'auto-anticorps agglutine les hématies à une température optimale de 4°C et fixe-le complément entraînant l'hémolyse. Il s'agit le plus souvent d'un enfant et l'hémolyse est souvent associée à une infection.

- Pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae*

- Autres étiologies Il existe d'autres étiologies infectieuses : listériose, Osler ; infection à cytomégalo virus, à coxsackie; paludisme, leishmaniose.

3-Les AHAI avec hémolysine biphasique

Elle peut être observée chez l'enfant au décours de certaines infections : *Mycoplasma pneumoniae* et infections virales (mononucléose infectieuse, oreillons, varicelle, rougeole) ou chez l'adulte, l'étiologie classique était la syphilis.

VIII-Evolution et traitement

C'est une urgence médicale car la déglobulisation peut être rapide et sévère. Le traitement est le plus souvent d'abord mené en hospitalisation jusqu'à obtention d'un taux d'hémoglobine aux environs de 8 g/dl, puis le traitement est poursuivi en ambulatoire et en consultation spécialisée. Le traitement est symptomatique (corticothérapie) et si possible étiologique (traitement de la maladie sous-jacente quand elle mise en évidence), l'évolution les AH post infectieuses et post médicamenteuses est favorable en quelques semaines (arrêt du médicament). Penser au traitement anti infectieux.

-AH à anticorps chauds

Traitement symptomatique :

- Transfusions si Hb basse et mal tolérée cad s'il existe une urgence vitale du fait de la gravité de la déglobulisation et/ou des manifestations d'hypoxie tissulaire.

- Oxygénothérapie.

-Traitement de la maladie causale : est dominé par le traitement de la maladie sous-jacente. Il s'agit d'arrêter un médicament responsable, de traiter de façon appropriée une maladie auto-

immune tel un lupus, une leucémie lymphoïde chronique (polychimiothérapie car fludarabine classiquement contre-indiquée), l'exérèse chirurgicale d'une lésion ovarienne responsable.

-Traitement de fond : Est dominé par la corticothérapie, La posologie est de 1 mg/kg/jour par voie orale. Le taux d'Hb augmente de 1-2 g/dL/semaine. On réalise une décroissance de la corticothérapie à la disparition des signes d'hémolyse et taux Hb normal, une décroissance de 10 mg/semaine jusqu'à 0.5 mg/kg/jour, puis 5 mg/mois.

Il faut prévenir les effets indésirables de la corticothérapie et en avertir le malade. Le traitement par corticothérapie est le seul dans les formes d'AHAI idiopathiques et souvent curateur.

Si inefficacité ou rechute, on peut envisager successivement : immunosuppresseurs (cyclophosphamide 500mg en « bolus » /15 jours, ciclosporine), Ig IV, le rituximab, splénectomie.

-Maladie des agglutinines froides (MAF)

Pas de traitement spécifique.

Limiter l'exposition au froid.

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

Corticothérapie, splénectomie : peu efficaces.

Anti CD20 à discuter au cas par cas : efficace dans 50 % des cas, mais rechutes fréquentes.

IX-Surveillance

On surveillera l'apparition d'effets indésirables du traitement et son efficacité sur :

Les critères de rémission complète sont :

Hémoglobine > 12 g/dL (H) et > 11 g/dL (F),

Sans signes d'hémolyse, c-à-d bilirubine, LDH et haptoglobine normales sans traitement ;

Critères de rémission partielle :

Hémoglobine > 10 g/dL ou Hb augmentée de ≥ 2 g/dL par rapport à celle de départ.

X- Conclusion

Mortalité est de 10-20% liée à la maladie causale ou aux complications iatrogènes du traitement.