

Anémie hémolytique auto-immune

Dre Sophie Waldvogel-Abramowski

Clinique de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

Pâleur, ictère... la tachycardie sans hypotension montre que le volume circulant reste suffisant. On peut trouver une cyanose des extrémités si ce sont des auto-anticorps froids. L'anémie peut être sévère et se présenter comme une hémorragie!

Au frottis sanguin:

- Polychromasie témoigne de la réticulocytose de compensation
- Microsphérocytose: globules rouges (GR) grignotés au passage dans la rate
- Amas: si auto-anticorps froids

Les auto-anticorps érythrocytaires sont dirigés contre les antigènes situés sur les GR, qui sont "publiques" et existent chez tout le monde. Il existe deux isotypes:

IgM (rare IgG) - froids	IgG (rare IgA, IgM) - chauds
<ul style="list-style-type: none">- Affinité: optimale à 4°C- Détecté à l'analyse du groupe sanguin- Active fortement le complément- C3d fixé est détecté au Coombs- Agglutinant in vitro	<ul style="list-style-type: none">- Affinité: optimale à 37°C- Détecté à la recherche d'Ac irréguliers- Active le complément selon la sous-classe IgG- IgG fixés sont détectés au Coombs.- DD: daratumumab fixe les Ag érythrocytaires et complique le diagnostic.

4 types d'AHAI

- **à anticorps chauds:** La plus fréquente, les anticorps (Ac) sont dirigés contre le Rh, Coombs direct + qui fixe des IgG voire le C3d
- **à anticorps froids:** Ac dirigés contre des antigènes qui sont des sucres (i ou I), Coombs direct + (C3d). On teste alors l'amplitude thermique pour confirmer.
- **à anticorps mixtes:** IgG et IgM, clinique plus sévère
- **à anticorps biphasiques:** Rare. Les IgG se fixent à froid sur les Ag, avant de fixer le complément à chaud. C'est une anémie hémolytique afrigorée (diagnostic pédiatrique)

Etiologies

Anticorps froids	Anticorps chauds
<ul style="list-style-type: none">- Idiopathique: présence de clones lymphoïdes, infraclinique- Lymphome- Mycoplasme, EBV, CMV...	<ul style="list-style-type: none">- 50% sont primaires- cancer (++) lymphome- 25%: HCV, HIV, HBV, CMV...- 15%: maladies auto-immunes

- Maladies auto-immunes	- 10%: Crohn, RCUH, lupus - Immunosuppression et transplantation
-------------------------	---

Une chose est sûre, c'est qu'une AHAI primaire est un facteur prédictif de lymphome.

Diagnostic différentiels - Allo-immunisation

- réaction transfusionnelle sévère (~J7)
- syndrome du lymphocyte passager: après une transplantation, les lymphocytes du donneur s'immunisent contre ceux du receveur, provoquant une hémolyse sur plusieurs semaines.

L'hémolyse pathologique peut provoquer une anémie si elle n'est pas compensée, et des lésions d'organes, à travers la libération d'hème, de fer et d'hémoglobine, qui sont pro-inflammatoires et augmentent le stress oxydatif.

L'hémolyse intravasculaire est toujours pathologique et causée par le complément (prothèse, incompatibilité ABO...) alors que l'extravasculaire est normalement physiologique, avec une bilirubine non-conjuguée (indirecte) qui augmente rapidement.

Etiologies des hémolyses

- Héritaires: drépanocytose, déficience en G6PD, thalassémies...
- Acquises: **AHAI**, Hémoglobinurie paroxystique nocturne, PTT, SHU, malaria...
- Allo-immunes: transfusion, transplantation, incompatibilité foeto-maternelle, Immunoglobulines intraveineuse

C'est souvent multifactoriel, comme pour la drépanocytose: allo-immunité et AHAI.

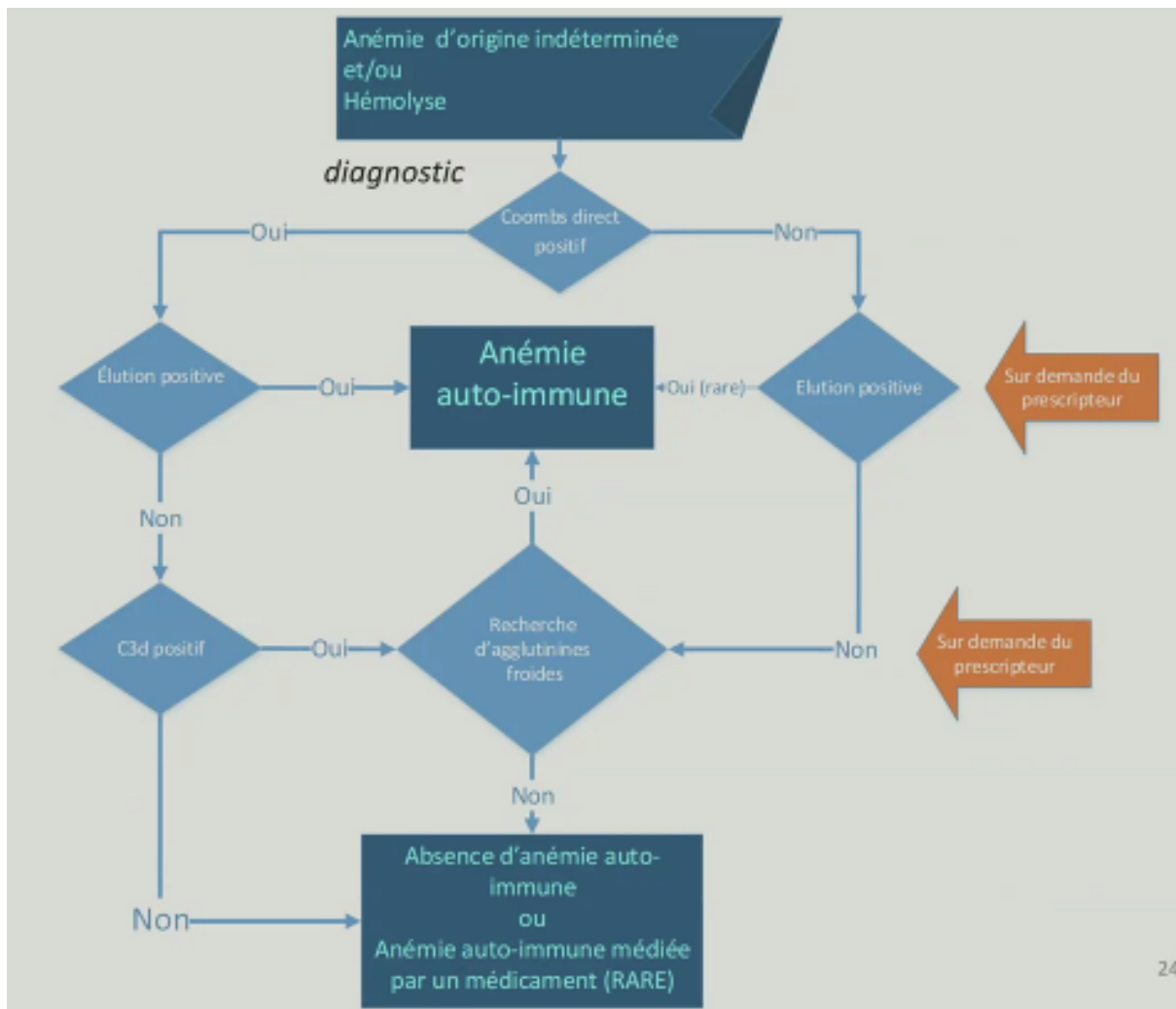
Outils diagnostiques

- **Hémoglobine libre**: le plus spécifique, marqueur de sévérité rénale...
- **Haptoglobine**: fixe l'hémoglobine libre et diminue lors d'hémolyse mais peu sensible
- **Bilirubine totale**: ↑ signale une hémolyse extravasculaire
- **LDH**: se normalise en 14j donc signe plus facile à attraper. Existe dans toutes les cellules et donc toute lyse l'augmente. ↑↑ en cas de carence en B12 (Hémolyse)
- **Réticulocytes**: précurseurs des globules rouges, indiquent la sévérité et la capacité de régénération.
- **Fer**: N'est pas indicatif sur le diagnostic ni la sévérité car compensable.
- **Réactif de Coombs**: Permet de voir si et quels sont les anticorps fixés sur les GR. (anticorps anti-anticorps). Test de choix pour une AHAI.

Elution:

- Destructions des GR et mise en solution des anticorps fixés
- Essentiel pour détecter des auto-anticorps chauds
- Permet de confirmer un Coombs direct positif (33% ont une élution négative)
- Une transfusion <4mois peut fausser le résultat: à signaler au laboratoire!

Algorithme diagnostique



Importance de transmettre le contexte clinique!

Anémie auto-immune médicamenteuse

- Analogues des purines: baisse de tolérance immunitaire
- Médicaments avec liaison covalente à une protéine membranaire ou sérique
→ Antibiotiques (ceftriaxone, piperacilline), anti-inflammatoires, chimiothérapies...

Les "Immune checkpoint inhibitors" sont des analogues de purines qui provoquent de l'AHAI dans 1% des cas. La reprise du traitement est possible dans 50% après traitement standard de l'AHAI.

Transfusion

Il faut compter 6h minimum pour obtenir une poche de transfusion en raison d'exams extensifs nécessaires. Les risques transfusionnels sont beaucoup plus élevés que dans la population générale, avec 30% d'allo-immunisation associée.

En attendant aux urgences: hydratation, acide folique, thromboprophylaxie

Utiliser un réchauffeur de sang est essentiel, tout comme le suivi de l'hémoglobine (H0, H1-2 et H12-24). En cas de chute de l'hémoglobine après une transfusion, c'est un diagnostic d'hyper-hémolyse, à signaler au laboratoire (aurait pu rater un allo-anticorps).

Traitement

- Corticostéroïdes
- Anti-CD20
- Splénectomie
- inhibiteurs du complément
- L'effet de l'échange thérapeutique et des immunoglobulines est transitoire

Nouveaux traitement ciblés à travers l'inhibition du complément:

- Anti-C5: Eculizumab, Anti-C3: Pegcetaloglan
- Anti-facteur 1: eculimumab

