

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTO- IMMUNE

Dr Amireche Amira

INTRODUCTION

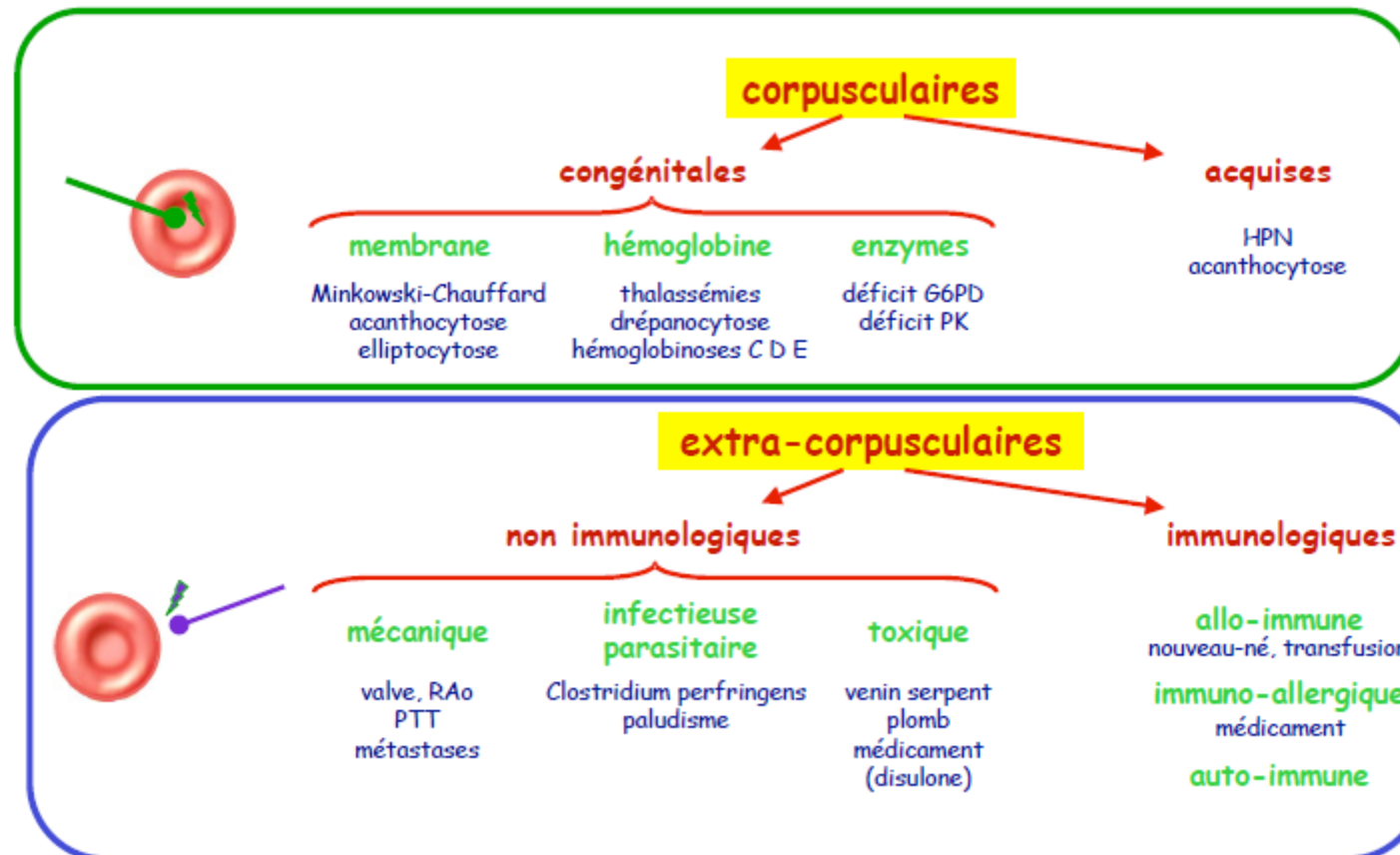
Les globules rouges normaux circulent environ 120 jours ; environ 1% des globules rouges sont éliminés par le système réticulo-endothélial chaque jour.

Chez les personnes en bonne santé, cette destruction normale s'accompagne de la production de nouveaux globules rouges dans la moelle osseuse.

Lorsque la destruction dépasse la production de globules rouges, une anémie peut se développer.

DÉFINITION

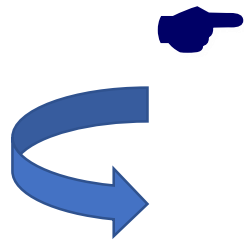
L'anémie hémolytique est le raccourcissement de la durée de survie des globules rouges dans la circulation.



DÉFINITION

Les anémies hémolytiques **immunitaires**

➤ C'est une anémie liée à la destruction excessive des hématies par une anomalie extra-corporelle



Anticorps anti globules rouges

Raccourcissement de la durée de vie des GR

DÉFINITION

Les anémies hémolytiques immunitaires peuvent être classées dans la groupes suivants :

Anémie
hémolytique auto
immune

Anémie
hémolytique allo
immune

Anémie
hémolytique
d'origine
médicamenteuse

Il est important de déterminer la cause d'une l'anémie hémolytique immunitaire afin que la thérapie appropriée puisse être administré au patient.

DÉFINITION

Anémie
hémolytique auto
immune

- la plus fréquente des anémies hémolytiques
- Affection acquise extra-corpusculaire
- Destruction des hématies par des **auto-Ac anti-érythrocytaires** spécifiques dirigés contre des déterminants antigéniques des groupes sanguins érythrocytaires.

MÉCANISME PATHOLOGIQUE

1/ Mécanisme d'auto-immunité

Un dérèglement
du système
immunitaire

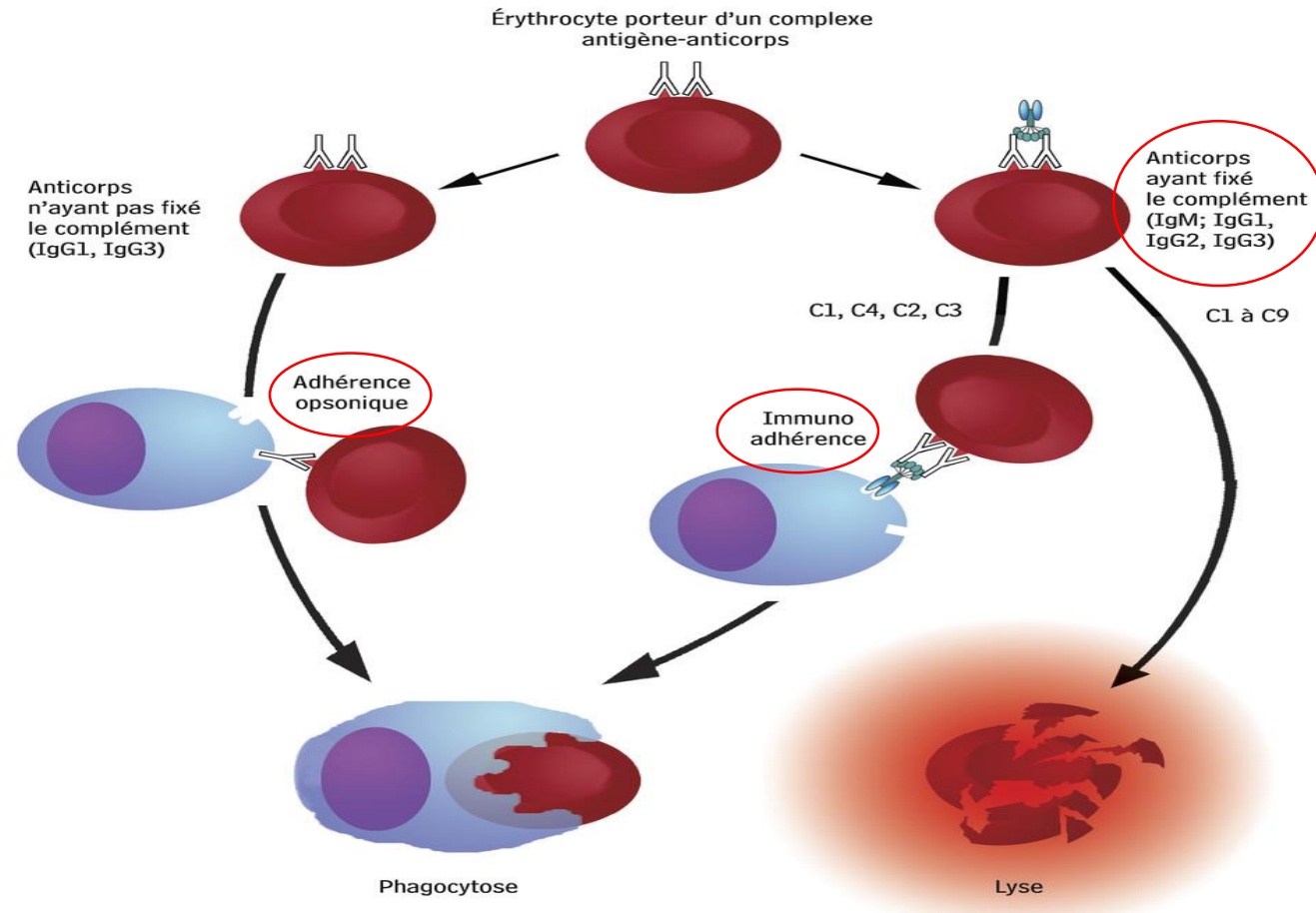
La perte de la
tolérance
immunitaire

L'exposition à
un Ag similaire
à un auto-Ag

Un néoplasme
des
lymphocytes B

MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

2/ Mécanisme de l'hémolyse



3 mécanismes

MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

2/ Mécanisme de l'hémolyse

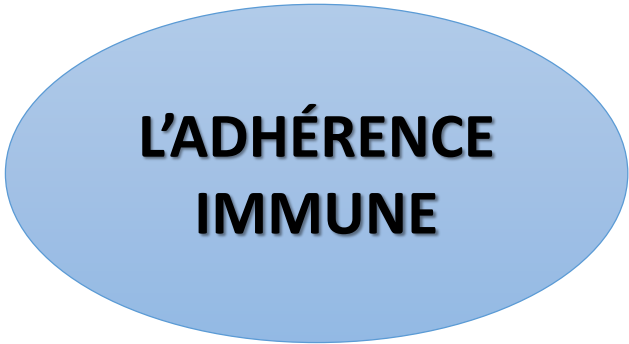
L'ADHÉRENCE OPSONIQUE

Lorsque les auto Ac ne fixent pas le complément, ils peuvent provoquer la destruction des hématies cibles par adhérence à des récepteurs spécifiques des fragments Fc situés sur certaines cellules phagocytaires ou cytotoxiques notamment dans la rate.

On dit que les hématies sont opsonisées.

MÉCANISME PATHOLOGIQUE

2/ Mécanisme de l'hémolyse



L'ADHÉRENCE IMMUNE

C'est une érythrophagocytose complément dépendante dans le foie,

Quand les hématies sont recouvertes par des anticorps fixant le complément (IgM), la voie classique du complément est activé jusqu'à C3 qui recouvre le GR, l'érythrophagocytose s'effectue par les cellules kuppfer qui possède un récepteur C3

MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

2/ Mécanisme de l'hémolyse



DESTRUCTION PAR
LE COMPLEXE
D'ATTAQUE
MEMBRANAIRE

L'activation de la voie classique du complément de C1 à C9 provoque la destruction intra-vasculaire des GR par perforation directe de la membrane.

Elle suppose que l'auto Ac est capable de se fixer et d'activer le C à 37°C.

Cette hémolyse est souvent très sévère.

CLINIQUE

Il existe plusieurs modalités cliniques de la découverte d'une anémie hémolytique auto-immune selon que les modalités d'installation soient aiguë, subaiguë ou insidieuse. Mais elle est souvent découverte tardivement surtout si son installation est insidieuse.

CLINIQUE

- **l'anémie** : les symptômes d'une anémie grave représentent parfois les signes d'appel avec fatigue, essoufflement, tachycardie, pâleur, rarement ictère

- **la thrombose veineuse** dans les anémies hémolytiques auto-immunes associées à un LED

- **le syndrome d'acrocyanose** des extrémités dans les anémies hémolytiques auto-immunes à agglutinines froides ;

- **la splénomégalie** à l'examen clinique

- **les urines foncées**

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

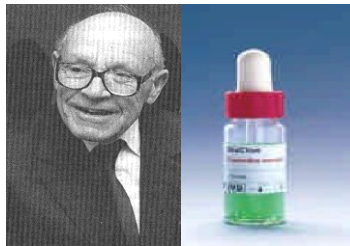
Le diagnostic et l'exploration d'une anémie hémolytique auto-immune se font en 4 étapes

1/ ÉTABLIR LE SYNDROME D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE

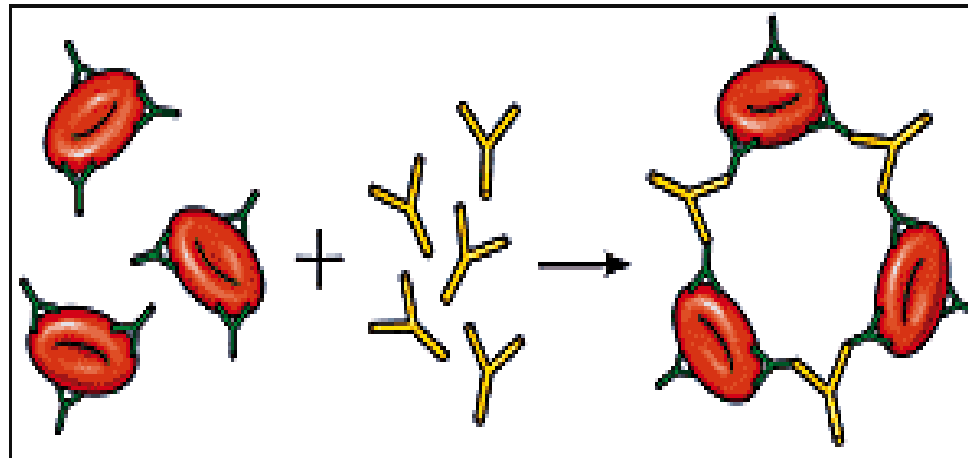
- Anémie très régénérative
- Bilan d'hémolyse perturbé
 - Hyperbilirubinémie
 - Diminution de l'haptoglobine
 - Augmentation de LDH
- Hémoglobinémie et hémoglobinurie si l'hémolyse est intravasculaire

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

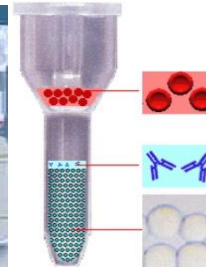
2/ DÉMONTRER LE REVÊTEMENT ÉRYTHROCYTAIRE PAR DES AUTOANTICORPS : TEST DIRECT À L'ANTIGLOBULINE OU TEST DE COOMBS DIRECT



Robert Royston Amos
COOMBS
(1921-2006)



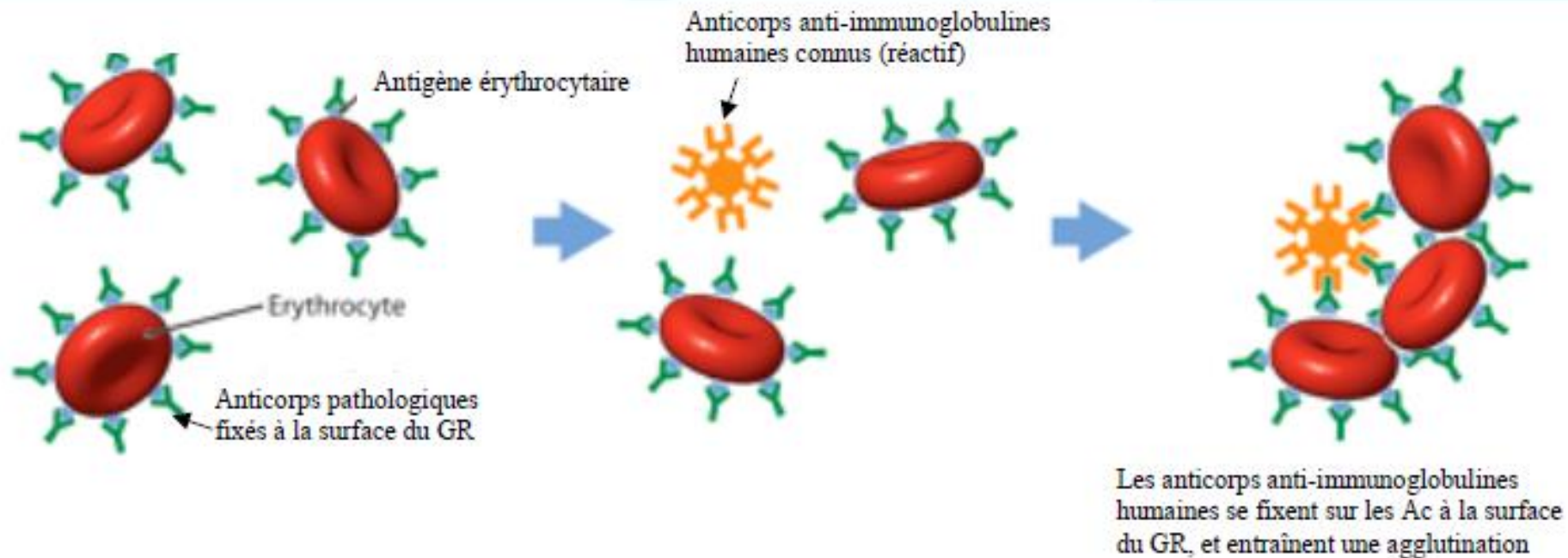
© 2004 N&N W. F. M.



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

2/ DÉMONTRER LE REVÊTEMENT ÉRYTHROCYTAIRE PAR DES AUTOANTICORPS : TEST DIRECT À L'ANTIGLOBULINE OU TEST DE COOMBS DIRECT

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



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

2/ DÉMONTRER LE REVÊTEMENT ÉRYTHROCYTAIRE PAR DES AUTOANTICORPS : TEST DIRECT À L'ANTIGLOBULINE OU TEST DE COOMBS DIRECT

Le test de Coombs direct représente la pierre angulaire du diagnostic en révélant le revêtement érythrocytaire par des immunoglobulines.

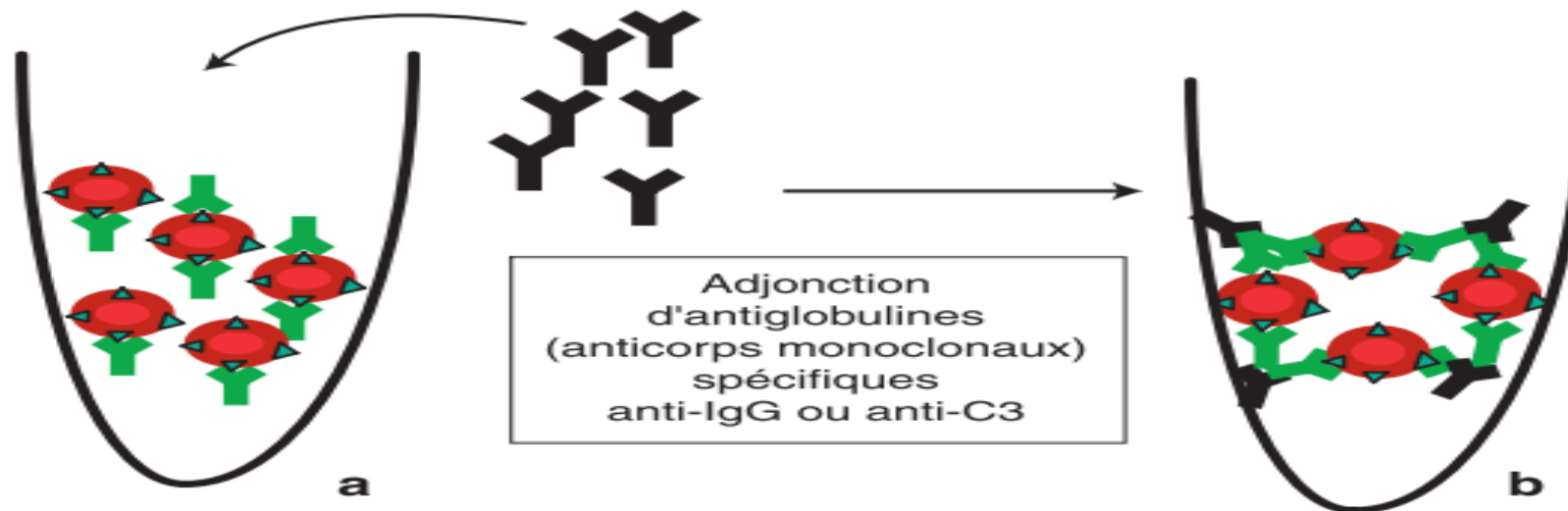


Figure 1. Principe du test direct à l'antiglobuline. a. Hématies du malade sensibilisées et préalablement lavées : pas d'agglutination visible in vitro ; b. agglutination visible : test positif. Présence d'un anticorps (immunoglobulines G [IgG]) et/ou de complément (C3) fixé à la membrane des hématies.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

2/ DÉMONTRER LE REVÊTEMENT ÉRYTHROCYTAIRE PAR DES AUTOANTICORPS : TEST DIRECT À L'ANTIGLOBULINE OU TEST DE COOMBS DIRECT

Lorsque le test le TDA « Coombs Direct » est +

➔ il faut déterminer:

1) type de AC: IgG, IgM, IgA, C'

2) Spécificité de AC:

- Elution de l'AC fixé puis TCI (anti-Ii, antiP/Tja, anti Rhésus)

3) Amplitude thermique de AC:

- Anticorps chauds (IgG) 37°+++
- agglutinines froides (IgM) 4°
- biphasique(IgG) se fixant à froid et hémolysant à chaud

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

3/ PRÉCISER LE TYPE DES AUTOANTICORPS ET LEUR COMPORTEMENT THERMIQUE

il s'agit d'une étape déterminante pour la recherche des pathologies associées et le choix de la stratégie thérapeutique.

- ☐ Étude de la nature de l'auto anticorps par les antiglobulines spécifiques (anti IgG , anti complément)

- ☐ Étude de la spécificité (c'est le même principe de la RAI)

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

3/ PRÉCISER LE TYPE DES AUTOANTICORPS ET LEUR COMPORTEMENT THERMIQUE

il s'agit d'une étape déterminante pour la recherche des pathologies associées et le choix de la stratégie thérapeutique.

- ☐ Étude de la nature de l'auto anticorps par les antiglobulines spécifiques (anti IgG , anti complément)

- ☐ Étude de la spécificité (c'est le même principe de la RAI)

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

3/ PRÉCISER LE TYPE DES AUTOANTICORPS ET LEUR COMPORTEMENT THERMIQUE

NATURE

TDA avec antiglobuline
monospécifique

SPÉCIFICITÉ

- Étude du sérum
- Test d'élution

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

3/ PRÉCISER LE TYPE DES AUTOANTICORPS ET LEUR COMPORTEMENT THERMIQUE

❑ Étude de la spécificité (c'est le même principe de la RAI)

Les auto anticorps présents dans le sérum ou élué de GR vont être testés avec un panel d'hématie

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

3/ PRÉCISER LE TYPE DES AUTOANTICORPS ET LEUR COMPORTEMENT THERMIQUE

❑ Étude de la spécificité (c'est le même principe de la RAI)

Test d'élution

Le test d'élution permet de confirmer la présence d'une Ig fixée sur les GR et d'en étudier la nature et la spécificité.

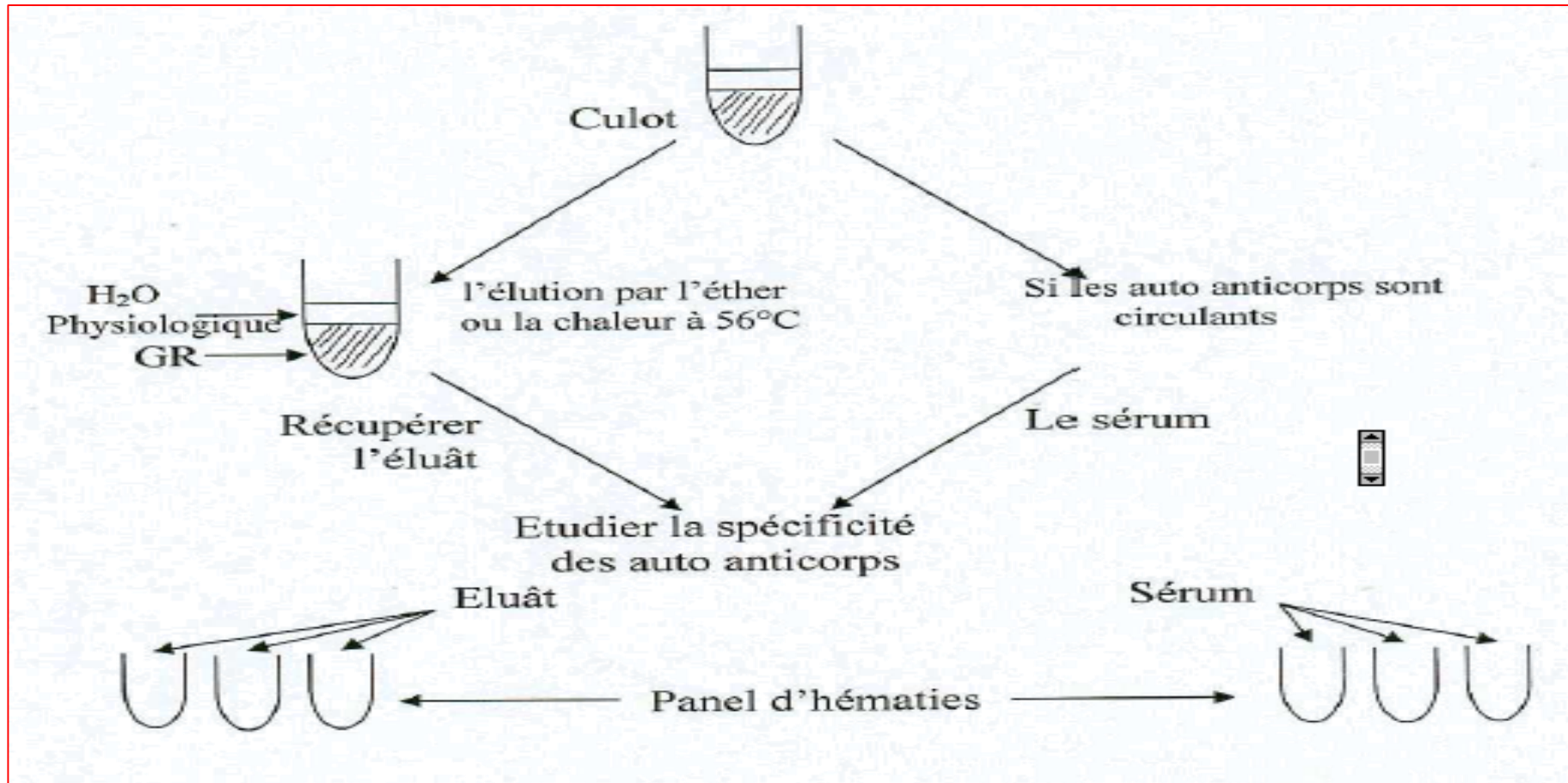
L'élution se pratique en jouant sur les paramètres physicochimiques de la réaction Ag Ac soit par:

chauffage à 56°C, soit par addition d'éther

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

3/ PRÉCISER LE TYPE DES AUTOANTICORPS ET LEUR COMPORTEMENT THERMIQUE

❑ Étude de la spécificité (c'est le même principe de la RAI)



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

4/ RECHERCHER LA CAUSE SOUS JACENTE (voir titre étiologie)

CLASSIFICATION

Principales caractéristiques des différents types d'AHAI

Type d'AHAI	Terrain/clinique	Formes « secondaires »	Classe d'Ig.	Optimum thermique de l'ac.(°C)	Spécificité du TDA	Eluat	Spécificité de l'anticorps
1. AHAI à autoanticorps « chauds »	Adulte > enfant Hémolyse extravasculaire, mode d'installation subaiguë	~ 50% des cas (cf. Tableau 2)	IgG >> IgA, IgM	37	IgG ± C3d	IgG	Pan-spécifique (antiRhésus)
2. MAF	>50 ans Hémolyse extravasculaire ± acrosyndrome	IgM kappa monoclonale dans 90% des cas ± lymphome lymphoplasmocytaire	IgM >>> IgA ou IgG AF > 1/500	4	C3	négatif	I>C>Pr
3. AHAI à ac. « froids » transitoires	Enfant, adulte jeune Hémolyse intravasculaire	Infections (mycoplasme, EBV...)	IgM polyclonale AF ≥ 1/64	4	C3	négatif	I>I
4. Hémoglobinurie paroxystique « à frigore »	Exceptionnelle chez l'adulte Hémolyse aiguë intravasculaire	Infections (mycoplasme, syphilis, virus)	IgG (hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner)	>30	C3	négatif	P + c (hémolysine biphasique)
5. AHAI « mixte »	Adulte	LMNH	IgG, IgM ± AF ~ 1/500	Large amplitude thermique (4-37)	IgG ± C3	IgG	Pan-spécifique

AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; TDA : test direct à l'antiglobuline (Coombs direct) ; MAF : maladie chronique des agglutinines froides ; AF : agglutinines froides ; ac. : anticorps ; Ig. : immunoglobuline ; LMNH : lymphome malin non hodgkinien.

ÉTIOLOGIES

Anémie hémolytique à anticorps chauds (actifs à 37°C)	> 50 ans	Tableau chronique extravasculaire	▪ AHAI idiopathique ▪ AHAI secondaire à - Médicaments - Maladie auto- immune (LED,PR) - Hémopathie lymphoïde (LLc, lymphome) - Déficits immunitaire - Tumeurs: ovaires, sein	<u>1/Traitement curatif :</u> -Corticothérapie -immunosuppresseur -Plasmaphérèse -Splénectomie <u>2/Traitement de la cause</u>
--	-------------------------------	---	---	--

ÉTIOLOGIES

Anémie hémolytique à anticorps froids	50 ans	Poussé d'hémolyse IV Sd de Raynaud	- Maladie des agglutinines froides	Éviter l'exposition au froid
	Enfant	Hémolyse aigué intravasculaire après exposition au froids	- Infection virales - Mycoplasme - Contexte de rhinopharyngite	

ÉTIOLOGIES

Anémie hémolytique à IgG biphasique (Ig de donath et landsteiner	Tout age	Hémoglobunirie paroxystique à frigore	Rarement retrouvée - Mycoplasme - Virose - Syphilis	Éviter l'exposition au froid
---	-----------------	--	--	---

L'anticorps, de type IgG est dit biphasique car il fixe le complément à froid ($< 15^{\circ}\text{C}$), l'hémolyse a lieu à chaud ($>30^{\circ}\text{C}$). La cible est un antigène du système P. Cette séquence hémolytique est parfois observée in vivo avec une exposition au froid (entraînant la fixation de l'anticorps) et une crise hémolytique observée lors du réchauffement (entraînant la fixation du complément).

TRAITEMENT

- Étiologique
- Symptomatique :
 - TRAITEMENT D'URGENCES :
 - concentré globulaire, réchauffé si agglutinine froide,
 - Recherche d' alloAc pour respecter la compatibilité,
 - incompatibilité systématique sauf si spécificité de autoAc est anti-E ou anti-c
 - Corticoïdes systématique : bonne réponse surtout avec les IgG, moindre avec les IgM
 - TRAITEMENT CHRONIQUE :
 - Splénectomie si > 6 mois ou séquestration splénique
 - Immunosuppresseur en 2° ligne
 - Ig polyvalente, également possible dans les formes aiguës
 - Danatrol
 - forme à agglutinines froides : Rétuximab (anti-CD20)