

Anémie hémolytique auto-immune à IgM à large amplitude thermique réfractaire à la corticothérapie associée à une hypogammaglobulinémie profonde : une observation inhabituelle
Warm IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia with large recurrent thermal amplitude that is refractory to corticotherapy and associated with deep hypogammaglobulinemia: an unusual case

Jean-François K. Disonama^{1,2}, Bencharif Liazid¹, Jean-Jacques K. Malemba²

Correspondance

Jean-François Disonoma Konde MD
E-mail : Jfdisonama1@gmail.com

Summary

Autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) is caused by autoantibodies produced against red blood cells. AIHA encompasses several bio clinical entities. Determining the type of haemolytic anaemia is a crucial diagnostic step that must consider the immunochemical properties of the autoantibody involved as well as the presence or not of an underlying disease. Rituximab is the second line treatment regimen when corticosteroids fail (refractory AIHA) unless the anaemia is associated to a pre-existing hypogammaglobulinaemia. Thus real questions have to be raised, and precisely the one related to Rituximab-induced lymphocytic depletion (lymphopenia). We are reporting the case of a 79 year-old female patient followed up with an IgM AIHA since 2016. The patient was initially treated with corticosteroids at high dose with good outcome in the first year of treatment. A year after being diagnosed and discharged, she was admitted again for anaemia and benefited of biochemical investigations in favour of AIHA. Viral serologies and imaging were unremarkable, but she had a severe hypoglobulinaemia (2G/L) suggestive of common variable immune deficiency despite her age. In brief, it was the case of an isolated and rare IgM AIHA, refractory to corticosteroids associated with severe hypogammaglobulinaemia. Therefore, Rituximab and polyvalent immunoglobulins (Polygam) substitution even in the presence of an asymptomatic hypogammaglobulinaemia remain the last optional treatment. Finally, with this treatment, she experienced correction of anaemia without major complications.

Keywords: auto-immune hemolytic anemia, hypogammaglobulinemia, Rituximab.

Article information

Received: September 21, 2017

Accepted: February 1, 2018

1. Département de Médecine 2, Hôpital de Montbrison, 10 avenue des monts du soir –BP219-42605 Montbrison, France.

2. Service de Rhumatologie-hématologie, Département de Médecine Interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa, RDC

Résumé

Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) sont causées par des auto-anticorps dirigés contre les globules rouges. Elles regroupent plusieurs entités clinicobiologiques. La détermination du type d'anémie hémolytique est une étape cruciale de la démarche diagnostique et doit tenir compte aussi bien des propriétés immunochimiques de l'auto-anticorps en cause que de la présence ou non d'une pathologie sous-jacente. Le traitement par Rituximab en deuxième ligne thérapeutique, en cas d'une AHAH réfractaire à la corticothérapie est indiqué, excepté lorsqu'elle est associée à une hypogammaglobulinémie préexistante suscitant des questions, notamment celle relative à la déplétion lymphocytaire secondaire à cette molécule. Nous rapportons ici, le cas d'une patiente de 79 ans suivie pour Anémie hémolytique auto-immune à IgM à large amplitude thermique depuis 2016. Dans un premier temps, elle avait été mise sous une corticothérapie à des doses élevées. L'évolution au cours de la première année de prise en charge était bonne. Une année après le diagnostic, elle était réadmise pour anémie et une AHAH avait été diagnostiquée. Les sérologies virales et l'imagerie étaient sans particularité mais les tests immunologiques retrouvaient une hypogammaglobulinémie profonde à 2g/L suggérant, un déficit immunitaire commun variable (DICV) malgré son âge. En bref, le diagnostic retenu a été l'anémie hémolytique auto-immune à IgM à large amplitude thermique, réfractaire à la corticothérapie et associée à une hypogammaglobulinémie profonde. Un traitement fait du Rituximab associé à la substitution en immunoglobulines polyvalentes a été essayé. Sous cette dernière attitude thérapeutique, l'évolution a été favorable, avec correction de l'anémie sans complications majeures.

Mots clés : Anémie hémolytique auto-immune, hypogammaglobulinémie, Rituximab

Historique de l'article

Reçu le 21 septembre 2017

Accepté le 1 février 2018

Introduction

L'anémie hémolytique à Auto-anticorps (AHAI) est un événement rare pouvant s'observer à tout âge de la vie. Elle est causée par des auto-anticorps dirigés contre les globules rouges (1).

La détermination du type d'anémie hémolytique est une étape cruciale, de la démarche diagnostique et doit tenir compte aussi bien des propriétés immuno-chimiques de l'auto-anticorps en cause que de la présence ou non d'une pathologie sous-jacente. Elles sont classées, en fonction des températures auxquelles, les auto-anticorps sont actifs. On distingue donc les AHAI dites à « anticorps chauds » (80%), au cours desquelles les anticorps deviennent actifs à une température comprise entre 35 °C et 40 °C ; des AHAI dites à « anticorps froids » (20 % des cas), où à l'inverse, la destruction des globules rouges est déclenchée par l'exposition au froid (leur activité étant maximale aux alentours de 4 °C). Les auto-anticorps sont le plus souvent de type IgM et le test de coombs est positif pour le Cd3 (les anticorps de type IgM ne sont pas détectés par le test de coombs. (2-4). Celles-ci peuvent être soit d'évolution aiguë et transitoire notamment lorsqu'elles sont d'origine post-infectieuse (infection à mycoplasma, EBV) chez l'enfant ou l'adulte jeune, soit d'évolution chronique chez le sujet de 50 ans et plus, correspondant alors à ce qu'on appelle « la maladie des agglutinines froides ». Cette dernière est associée dans la majorité des cas à une gammapathie monoclonale de classe IgM kappa ayant une activité anti-globule rouge de type agglutinine froide et est associée à une hémopathie de bas grade. Elle est caractérisée par des épisodes d'hémolyse provoquée par le froid et sur le plan clinique par des troubles trophiques. Il convient par ailleurs de souligner que la littérature décrit des anémies hémolytiques auto-immunes mixtes, qui représentent 7 à 8 % des AHAI et associent des auto-agglutinines Ig G à des Ig M ayant une amplitude thermique s'étendant au-delà de 30 °C. Cependant, la classification clinique d'une AHAI d'une part et la prise en charge d'une AHAI corticoréfractaire d'autre part ; sont très difficiles en pratique clinique courante. Les auteurs rapportent ici, un cas rare d'AHAI corticoréfractaire associée à une hypogammaglobulinémie profonde. Le traitement au

Rituximab a été essayé malgré la possible exposition à un risque infectieux majeur.

Observation clinique

Une femme caucasienne de 79 ans a été admise en juin 2017, aux urgences de l'hôpital de Montbrison pour une dyspnée au moindre effort et une asthénie depuis 3 jours. Ses antécédents personnels retiennent une anémie hémolytique auto-immune à IgM à large amplitude thermique depuis 2016, une dyslipidémie, une hypertension artérielle et un syndrome dépressif. A l'examen physique, la patiente était apyrétique, pâle et ictérique. Elle présentait, à l'auscultation cardiaque, un souffle protosystolique. L'auscultation pulmonaire était normale. Aucun syndrome tumoral périphérique ni troubles trophiques n'a été observé. Le bilan biologique avait montré une anémie (Hb=6.4g/dL) macrocytaire (VGM=124fl) normochrome (CCMH=38.7g/dL), une hyperleucocytose à 22.500/mm³ avec une formule neutrophilique ainsi qu'une thrombocytose à 607000/mm³ (150-450.000). Le test de coombs direct de type complément (antiglobuline anti-C3d) était positif. La CRP était à 14.4 (< à 5.0) et la créatinine sérique normale à 81µmol/L.

Le diagnostic retenu était donc une anémie hémolytique auto-immune avec les LDH élevées à 353 UI/L (135-245), un effondrement de l'haptoglobulinémie < 0.1g/l (0.3-2,0) et une réticulocytose à 201 G/L (25-100). Les Globules rouges étaient à 1.32TL (4 à 5.20). Le frottis sanguin avait montré des sphérocytes et une anisocytose, sans schizocytes.

Au vu du caractère auto-immun de cette anémie hémolytique, la dose de la corticothérapie (Méthylprednisone) a été majorée à 2 mg/kg /j. La patiente avait bénéficié également des transfusions de culot érythrocytaire réchauffé au regard de la présence des agglutinines froides. Sous cette attitude thérapeutique, l'évolution a été marquée par la persistance de l'anémie associée à des marqueurs d'hyperhémolyses sans cause secondaire décelée. En effet, l'Immuno-

phenotypage des lymphocytes sanguins n'avait détecté aucune population lymphocytaire anormale. L'électrophorèse des protéines plasmatiques avait révélé une hypoalbuminémie modérée à 38.5g/L (40.2-47.6) et une hypogammaglobulinémie profonde à 2.1 g/L (8-13.5) sans pic monoclonal. Le dosage des vitamines B12 et B6 étaient normal avec respectivement des titres de 350 pg/mL (197-771) et 6.56 ng/mL (3.10-12.90). Le myélogramme a montré des signes de régénération médullaire sans autres anomalies évidentes. Les sérologies virales (VHB, VHC, EBV, CMV) étaient négatives. Ce bilan étiologique avait été complété, au vu de l'hypogammaglobulinémie, par le dosage des chaînes légères sériques, de la Beta2-microglobuline ainsi que le dosage pondéral des immunoglobulines sans anomalies notables particulières, en dehors d'une baisse des IgA et des IgG. La numération formule sanguine n'avait retrouvé aucune autre cytopénie en dehors de l'anémie. Le bilan rénal était normal avec une créatinémie à 78 µmol/L sans troubles ioniques. La ferritinémie était élevée à 3177.90 ng /mL (15.00-150.00) avec le fer sérique normal à 21.90 µmol/L (5.83-34.50). Le scanner Thoraco-abdominopelvien (TDM TAP) n'a décelé aucune lésion suspecte.

A la première hospitalisation en 2016, les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, les Anticorps anti-nucléaires, les sérologies EBV, Parvovirus B19, Mycoplasme pneumoniae étaient négatifs. Il n'existait donc aucun argument en faveur d'une maladie des agglutinines froides (sans troubles trophiques, ni gammopathie monoclonale).

Devant cette situation complexe d'AHAI à IgM à large amplitude thermique réfractaire à la corticothérapie associant une hypogammaglobulinémie profonde avec probable déficit immunitaire commun Variable (DICV) en l'absence d'une hémopathie lymphoïde avérée sous-jacente, un traitement par Rituximab et une supplémentation en immunoglobulines polyvalentes a été administré. L'évolution a été

marquée par une augmentation de l'hémoglobémie aux alentours de 11 g/dL sans complications infectieuses majeures.

Commentaires

L'âge de la patiente, la présence des agglutinines froides et la positivité du test de coombs direct à C3d seul sont suggestifs d'une maladie chronique des agglutinines froides qui est la forme la plus fréquente des AHAI à anticorps froids comme beaucoup d'auteurs l'on décrit (5-6). Cependant, le bilan diagnostic clinique et biologique n'avait retrouvé aucun argument en faveur de cette maladie (absence de troubles trophiques, ni présence dans le sérum d'une IgM monoclonale porteuse de l'activité auto-anticorps responsable d'une agglutination des hématies au froid). En revanche, la positivité du test de coombs direct de type complément seul (anti globuline anti-Cd3), réalisé après plusieurs lavages à 37°C avec un titre à agglutinines froides à 16 a réorienté le diagnostic vers une AHAI à IgM à large amplitude thermique.

L'hypogammaglobulinémie retrouvée chez cette patiente peut être soit primitive soit secondaire. Les étiologies secondaires étaient recherchées, en particulier une hémopathie lymphoïde, une fuite digestive (entéropathie exsudative) mais aussi une perte rénale (syndrome néphrotique), lesquelles recherches étaient négatives. Toutefois, il pouvait s'agir d'un déficit immunitaire primitif à l'âge adulte (7).

La mise en route d'un traitement par Rituximab en deuxième ligne thérapeutique pour cette anémie hémolytique auto-immune réfractaire à la corticothérapie chez cette patiente présentant une hypogammaglobulinémie profonde est discutable, au vu du risque de la déplétion lymphocytaire secondaire à cette molécule, ce qui a nécessité une substitution en immunoglobulines polyvalentes, même chez une personne asymptomatique.

Certains auteurs pensent que, malgré la déplétion majeure en lymphocytes B périphériques, le taux d'immunoglobulines n'est pas significativement

modifié dans les lymphomes. Dans les maladies auto-immunes, différentes études ont montré des résultats variables difficiles à interpréter. D'autres études, consacrées à la polyarthrite rhumatoïde, ont montré un petit contingent (de l'ordre de 10%) de sujets qui ont développé une hypogammaglobulinémie significative portant sur les IgM et les autres isotypes.. Comme cela a été suggéré dans d'autres observations cette hypogammaglobulinémie semble plus fréquente en cas de traitement immunosuppresseur associé (8-9).

En dépit de quelques effets indésirables, le Rituximab reste une des biothérapies qui semble globalement bien tolérée. Chez l'adulte en particulier, il a l'avantage de ne pas entraîner, sauf exception, une immunosuppression profonde et prolongée. Ce qui, au moins en théorie, réduit le risque d'infections et de néoplasies observé avec la plupart des immunosuppresseurs classiques (9). Il reste à démontrer si ce traitement pourrait être toléré dans les anémies hémolytiques auto-immunes à IgM à large amplitude thermique associée à une hypogammaglobulinémie.

Les AHAI peuvent être révélatrice de DICV suggérant ainsi en pratique, la réalisation d'une électrophorèse des protéines sanguines en présence d'une cytopénie (10).

Conclusion

Cette observation clinique d'AHAI illustre d'une part la difficulté dans la classification d'une anémie hémolytique auto-immune, laquelle doit tenir compte aussi bien des propriétés immunochimiques, de l'auto-anticorps en cause, de la clinique du patient mais aussi de la présence ou non d'une pathologie sous-jacente et d'autre part la possibilité de la mise en route d'un traitement immunosuppresseur (Rituximab) devant une hypogammaglobulinémie profonde asymptomatique associée à une anémie hémolytique réfractaire à la corticothérapie.

Cependant, la substitution en immunoglobulines polyvalentes est souhaitée concomitamment à l'initiation du traitement par Rituximab .L'hypogammaglobulinémie découverte même à l'âge à l'adulte peut suggérer un déficit immunitaire commun variable. L'anémie hémolytique peut être révélatrice du DICV.

Conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué équitablement à la rédaction de ce manuscrit.

Références

1. Claes G, Colard M, Benghiat FS, Maerevoet M, Bailly B. et De Wilde W. Anémie hémolytique et syndrome dysentérique.Rev Med Brux 2015 ; 36 : 436-438.
2. Suarez F., Ghez D., Delarue R., Hermine O. Mise au point des Cytopénies auto-immunes périphériques. Réanimation 2005 ; 14 :587-593.
3. Michel M. « Protocole national de diagnostic et des soins ». version actualisée Février 2017 ; 4-10
4. Ronald S, GO, Jeffrey. Winters et NeilE.Kay .How I treat autoimmune hemolytic anemia. Blood 2017, 129 (32):2971-2979
5. Société Française d'hématologie. Anémies hémolytiques auto-immunes .Hématologie 2007 ; 13(5) :366-369
6. Chandesris M O, Ferrera V., Bernit E., Mazodier K.,Gayet S. J, Chiaroni M. *et al.* Agglutinines froides, circonstance de découverte chez l'adulte et signification en pratique clinique : analyse rétrospective à propos de 58 cas, revue de médecine interne 2004 ; 25: 856-865
7. Frenzel L. « Hypogammaglobulinémie, que faut-il en retenir ? ».Feuillet de biologie N°334/Janvier 2017 ;5-11.
8. EL Maghraoui A., Imad Ghozlani .Le Rituximab : une biothérapie efficace dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum 2012 ; 20 :14-17.
9. F.Fakhouri., H.Guerreaoui., B. Knebelmann., R. Salomon., P. Niaudet., J-P. Grunfeld et al.Le Rituximab dans les maladies auto-immunes : un nouvel espoir ? Actualités néphrologiques 2004 ; 90-105.
10. Sève P., Broussolle C., Bourdillon L., Sarrot-Reynaud F., Ruivard M., Jaussaud R. *et al.* Anémie hémolytique auto-immune et déficit immunitaire commun variable : cas études- témoins de 18 patients, J .rev med ; 2008 (3) :58