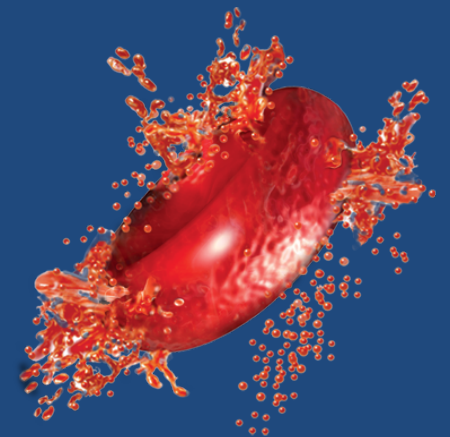


Anémie hémolytique chez l'adulte - Aspects clinique

Dr Martin Colard - Hématologie adulte

Les Jeudis de Fleurus - 17 décembre 2015



- Destruction exagérée des érythrocytes dont la durée de vie est diminuée
- Deux sites d'hémolyse
 - Intravasculaire
 - Extravasculaire

	Intratissulaire (donc extravasculaire)	Intravasculaire
Anémie	+	++
Ictère	+++	retardé
Splénomégalie	+++	-
Urines « porto »	-	+++
Douleurs lombaires	-	- à +++
Haptoglobine	<0,5	indéetectable
Hémoglobinémie/-urie	-	- à +++
Bilirubine libre	+++	retardé

Corpusculaire

- * Hémoglobinopathies
- * Enzymopathies
- * Membranopathies



**Congénital
sauf PHN**

Extra-Corpusculaire

- * Auto-immune
- * Micro-angiopathique
- * Infectieuse
- * Toxique

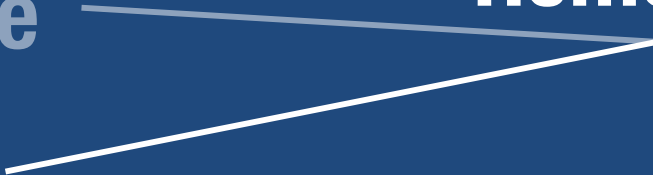


Acquis

Contexte ————— Hémostase

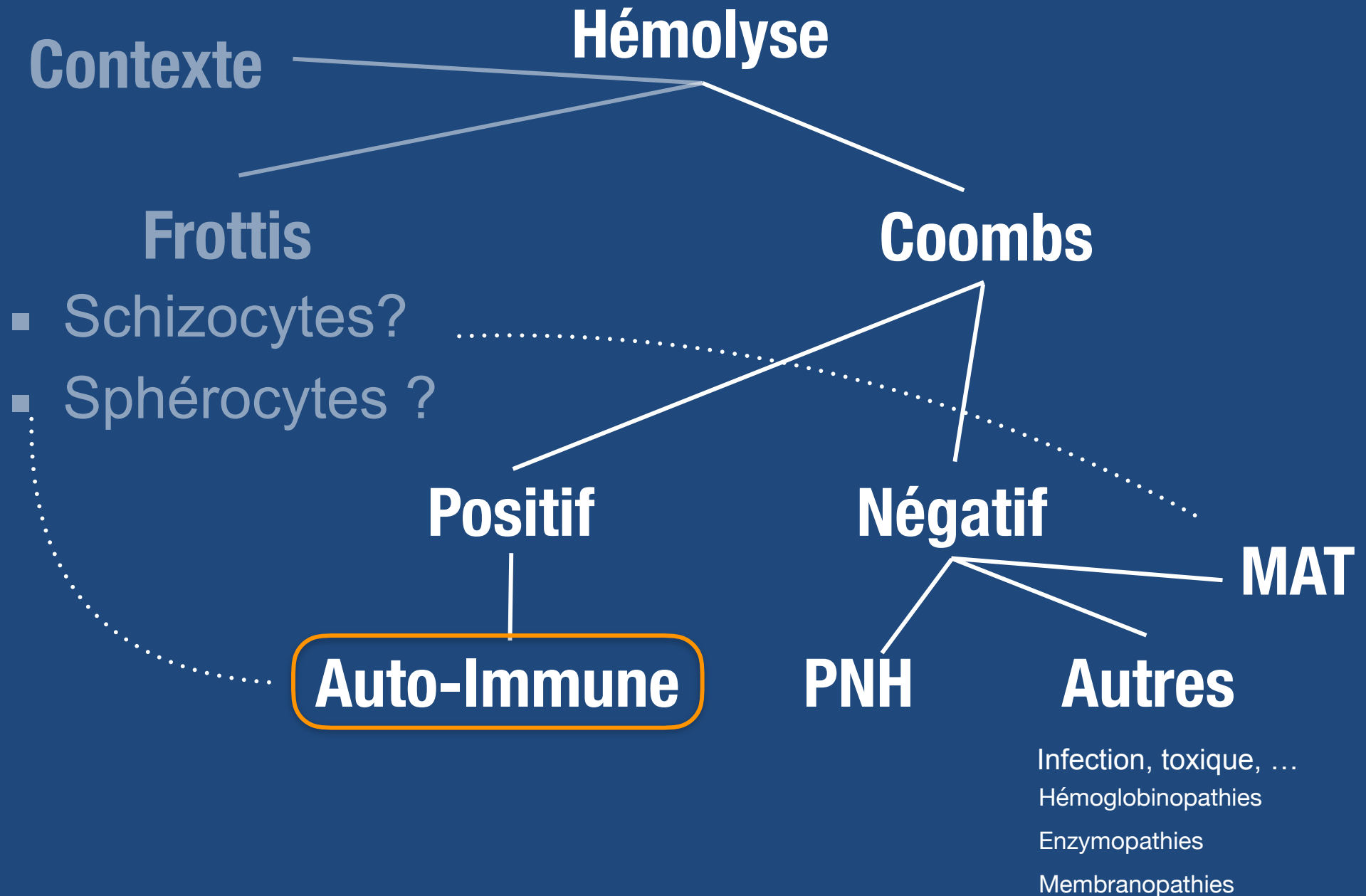
- Clinique
- Toxique
- Fièvre + contexte
 - Origine infectieuse ?

Contexte ————— **Hémolyse**



Frottis

- Schizocytes?
- Sphérocytes ?



- Incidence 1/80.000 (8-10 fois plus rare que PTI)
- Age médian 58ans chez l'adulte
73% des patients ont plus de 40ans au diagnostic
- Sex ratio 60% femmes
- Maladie des agglutinines froides
8-25% des AHAI — rare !

Anticorps « chauds »

- ≈ 70% des cas d'AHAI
- Primaire ou secondaire
- Hémolyse extra-vasculaire et de siège **splénique**
- Coombs à IgG ou IgG+Complément

Anticorps « froids »

- ≈ 16-32% des cas d'AHAI
- Hémolyse intra- ou extra-vasculaire (siège **hépatique**)
- Coombs à complément isolé
- Recherche systématique d'agglutinines froides

Mixtes

- ≈ 7-10% des cas d'AHAI
- Surtout Lupus

- ▶ Coombs positif chez 3/10.000 dans population normale et 10% des patients hospitalisés sans signe d'anémie ou d'hémolyse.
- Difficulté d'interprétation des réponses laboratoire
« Faible » « 1+ » ...

« Idiopathique » Primaire

- ≈ 50% (40-80) des cas
- AHAI « idiopathique » peut précéder de plusieurs mois/années l'apparition d'un lymphome ou d'un lupus

Secondaire

- LLC
Maladies lymphoprolifératives
- Maladies « auto-immunes »
Lupus, IBD, ...
- Déficit immunitaire commun variable
- Infections
- Carcinomes
- Médicaments

Etiologie varie avec l'âge

- Prévalence lymphome augmente avec l'âge
- Plus de maladies AI chez les jeunes et les femmes

Table 44-2 Secondary Autoimmune Hemolytic Anemia in Malignancies

Malignancy	Prevalence	WAIHA	CAIHA
MGUS	Very low	None	All
All NHL	0.23-2.6%		
CLL	4.3%-9%	90%	10%
SMZL	10%	2/3	1/3
LPL	3%-5%	None	Most
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	13%	One-third	Two-thirds
Hodgkin disease	0.19%-1.7%	All	None
Ovarian teratoma	Very low	All	None
Solid tumors	Very low	Two-thirds	One-third
Autres			

Secondaire

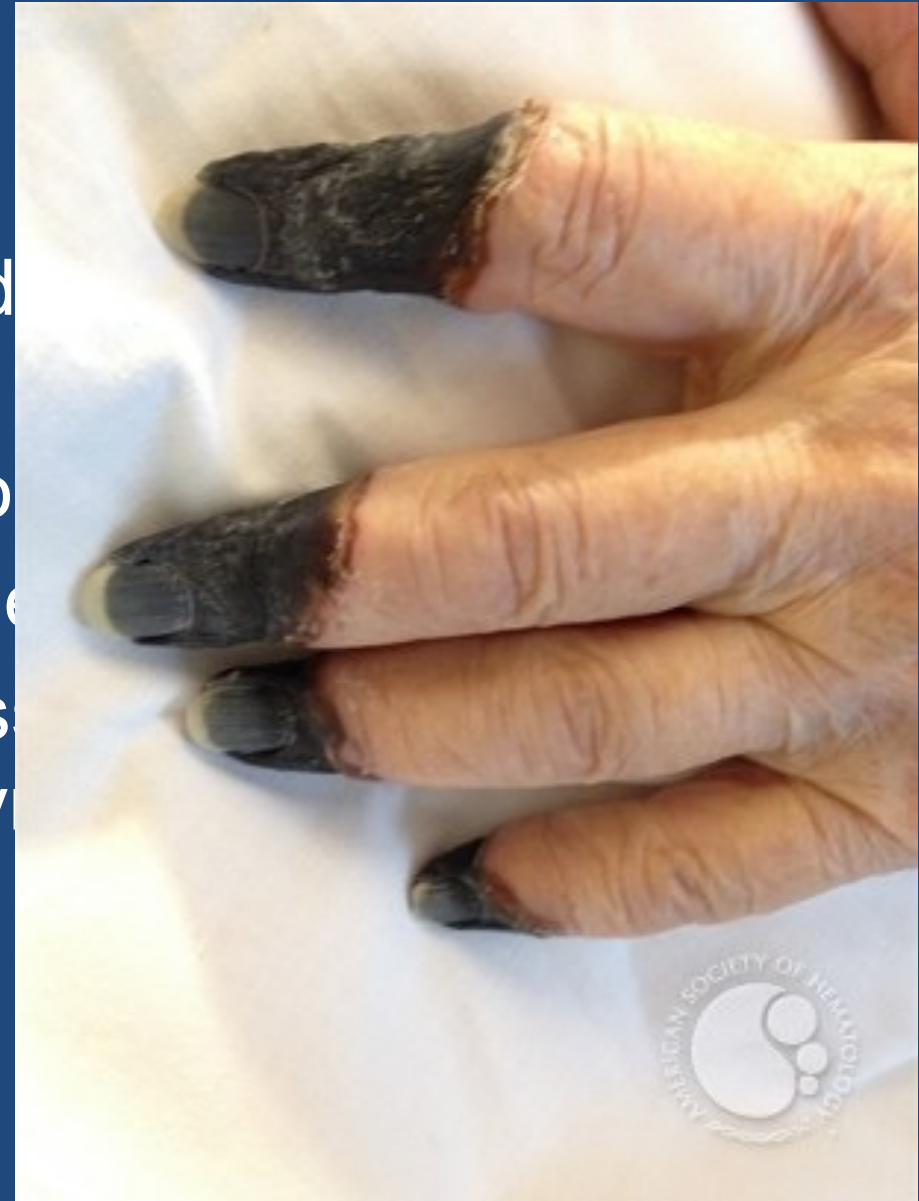
- LLC
Maladies lymphoprolifératives
- Maladies « auto-immunes »
Lupus, IBD, ...
- Déficit immunitaire commun variable
- Infections
- Carcinomes
- Médicaments

- Typage lymphocytaire (surtout si plus de 50ans)
- FAN
- Sérologies HIV, HBV, HCV, EBV, CMV
- Electrophorèse des protéines et immunofixation
- Dosage pondéral des Ig
- Anticoagulant lupique si antécédents de thrombose
- CT Thoraco-abdo et biopsie osseuse à discuter.

- Adjonction systématique de supplémentation en folates
- Transfusion si nécessaire
 - Pas d'argument pour aggravation si transfusion pendant AHAI mais rendement faible. Utile pour passer un cap ?
 - Comptabilisation des poches peut être difficile

- Corticoïdes !
 - > 80% de réponses
 - Mais cortico-résistance (15-20%)
et surtout cortico-dépendance (40-50%)
- Pas IgIV a priori
- Splénectomie ? Rituximab ? ...

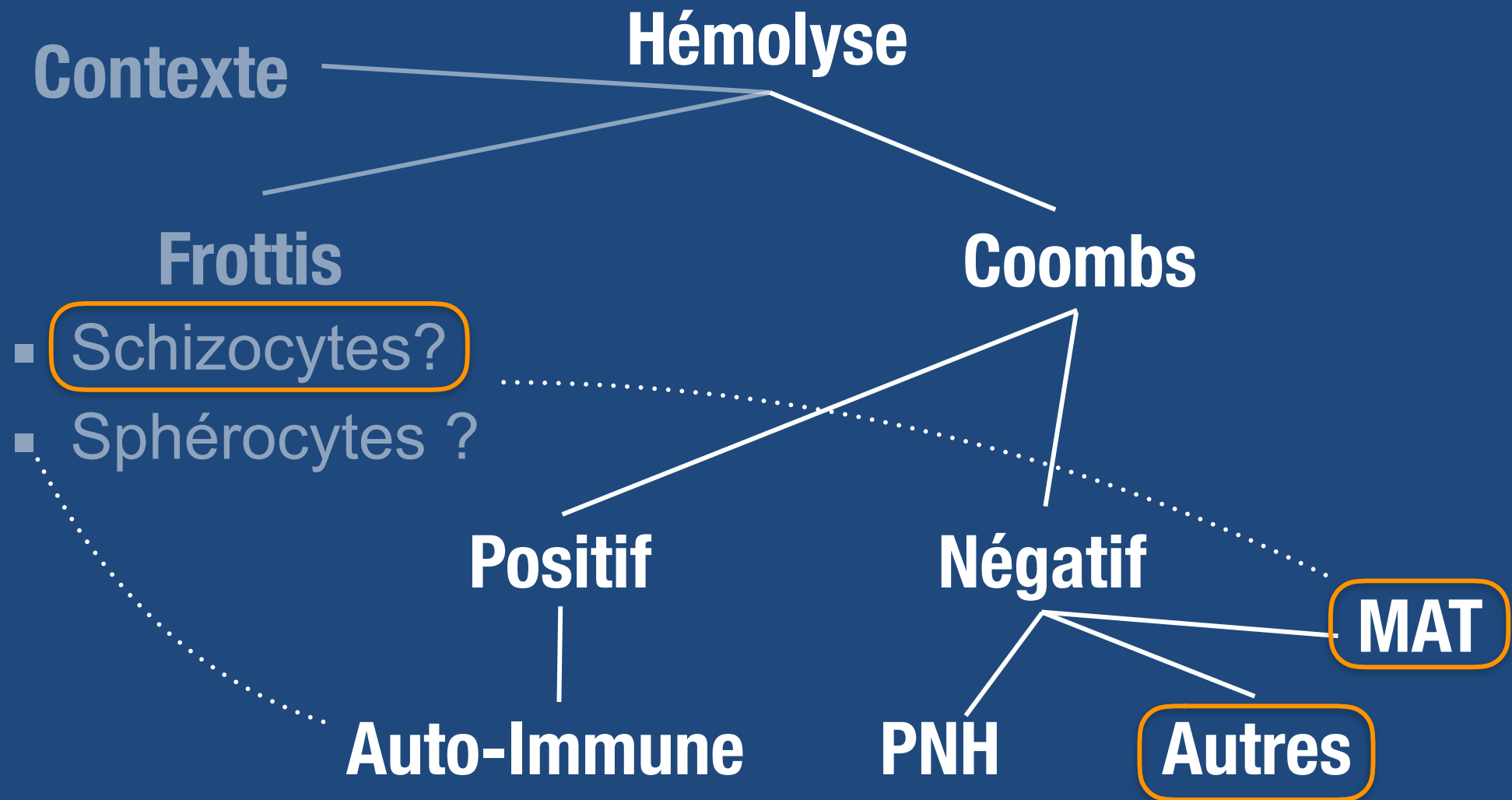
- Clinique :
 - Acrosyndrome au froid,
 - Anémie aggravée lors d'une situation inflammatoire.
- Contexte aigu avec syndrome
- Sérologie mycoplasme
- Sujet > 50ans : souvent associé à un lymphoïde B (lymphome lymphocytaire)



- Forme aiguë post-infectieuse
- Forme d'évolution chronique
= « Maladie à agglutinines froides »
 - Le plus souvent secondaire à hémopathie
mais également formes « primaires »

- Si Coombs à complément, recherche systématique d'agglutinines froides
- Typage lymphocytaire
- Electrophorèse des protéines et immunofixation (90% ont IgM monoclonale)
- Sérologies selon contexte
- Complément (consommé en phase d'hémolyse)
- Bilan iconographique

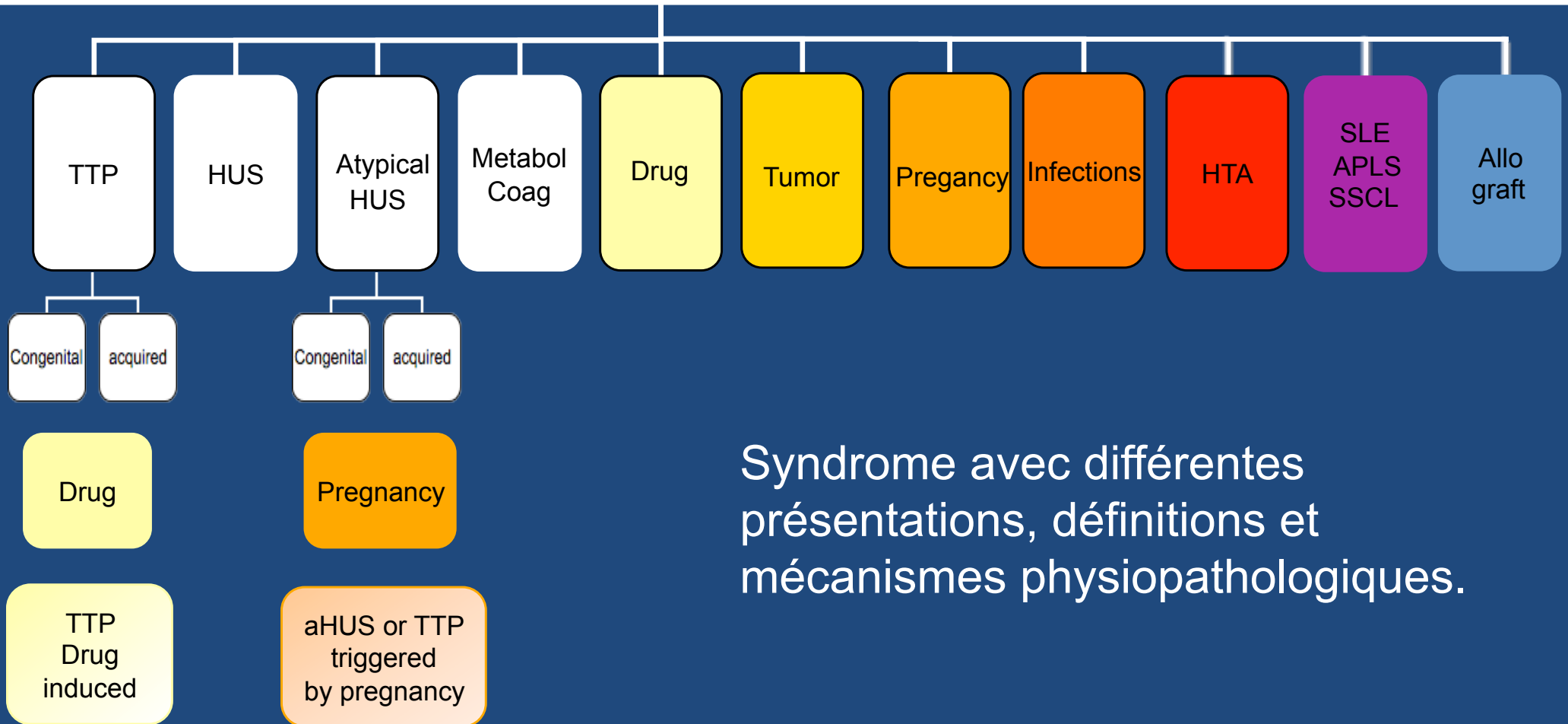
- Eviction du froid et situations inflammatoires
- Traitement de la maladie sous-jacente
- Rituximab



- Valves mécaniques, sténose aortique majeure
- Corps étrangers (TIPSS, coils)
- Microangiopathies thrombotiques
- Carences en folates et vitamine B12
 - ! Syndrome pseudo-MAT

- Définition
Association entre :
 - Thrombopénie
 - Hémolyse microangiopathique
 - Atteinte multi-organique (rein, gastro-intestinal, neuro)
 - Thromboses capillaires et artériolaires

- Incidence
 - PTT 3/1.000.000
 - SHU 1 à 2 (6 chez l'enfant) / 100.000
 - 10% atypique. Pronostic pauvre. 25% de mortalité



Syndrome avec différentes présentations, définitions et mécanismes physiopathologiques.



Formation de microthrombi plaquettaires



=> Consommation des plaquettes : **thrombocytopénie**

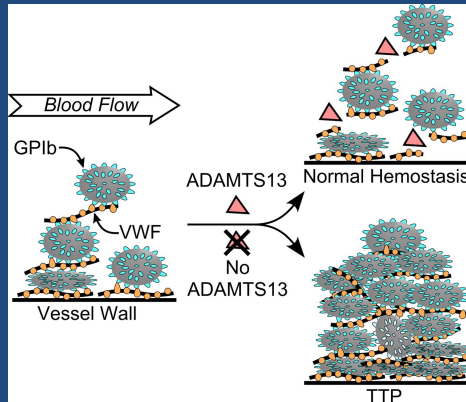
=> obstruction de la lumière vasculaire



Fragmentation des érythrocytes sur les thrombi



Formation de **schizocytes** (>1 à $2/100$ GR) et hémolyse



PTT

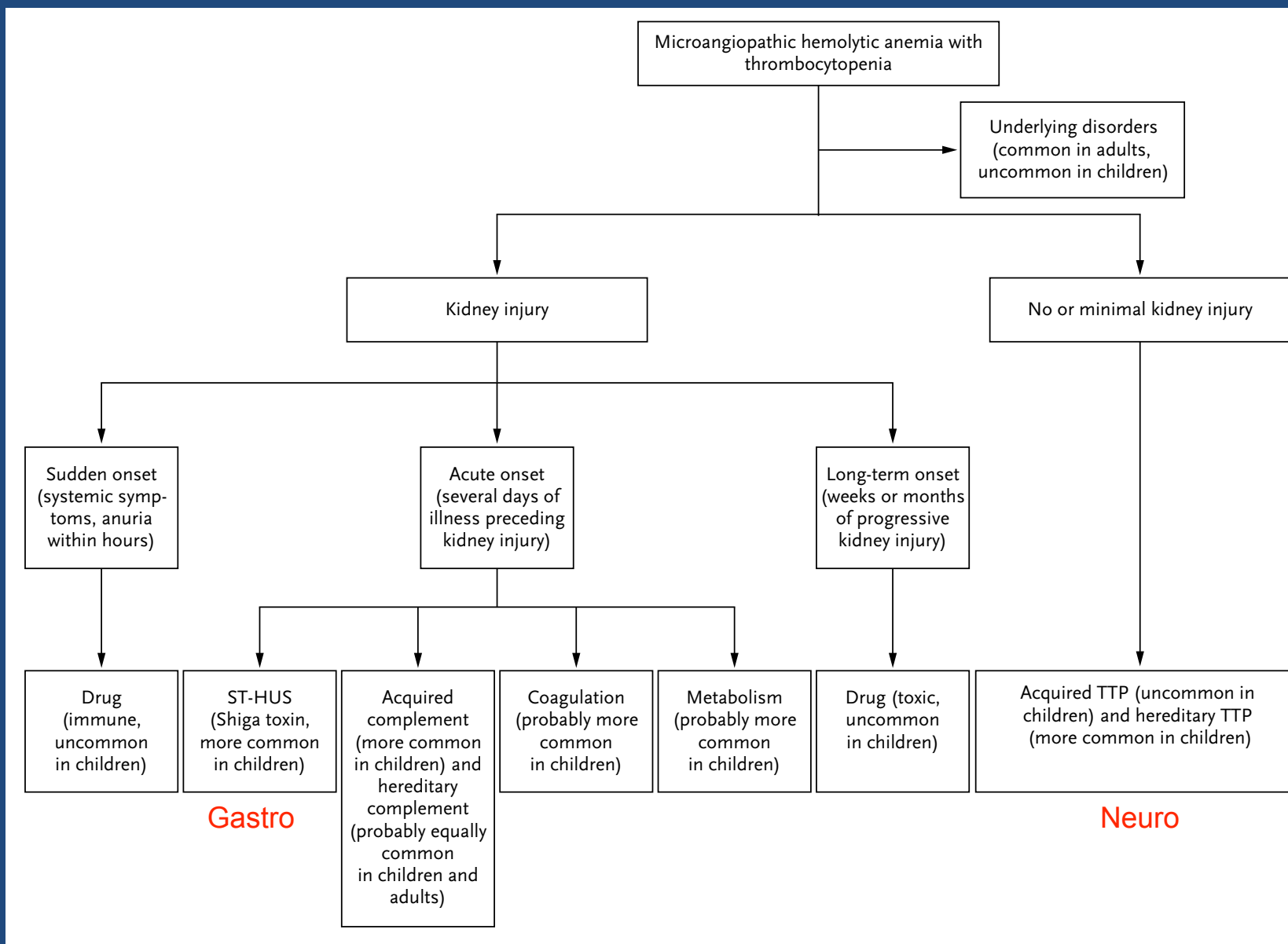
Dérégulation du complément

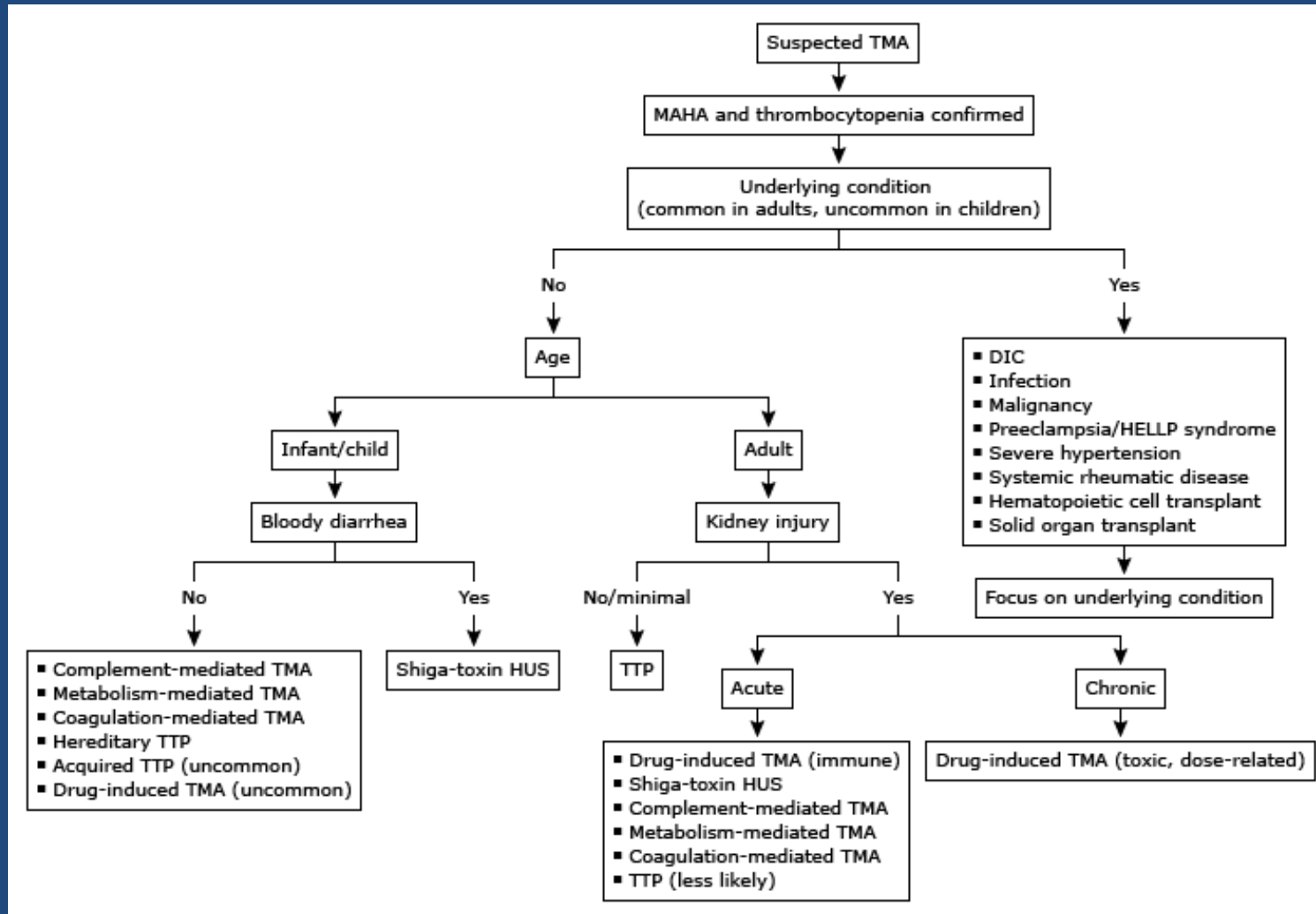
SHU atypique

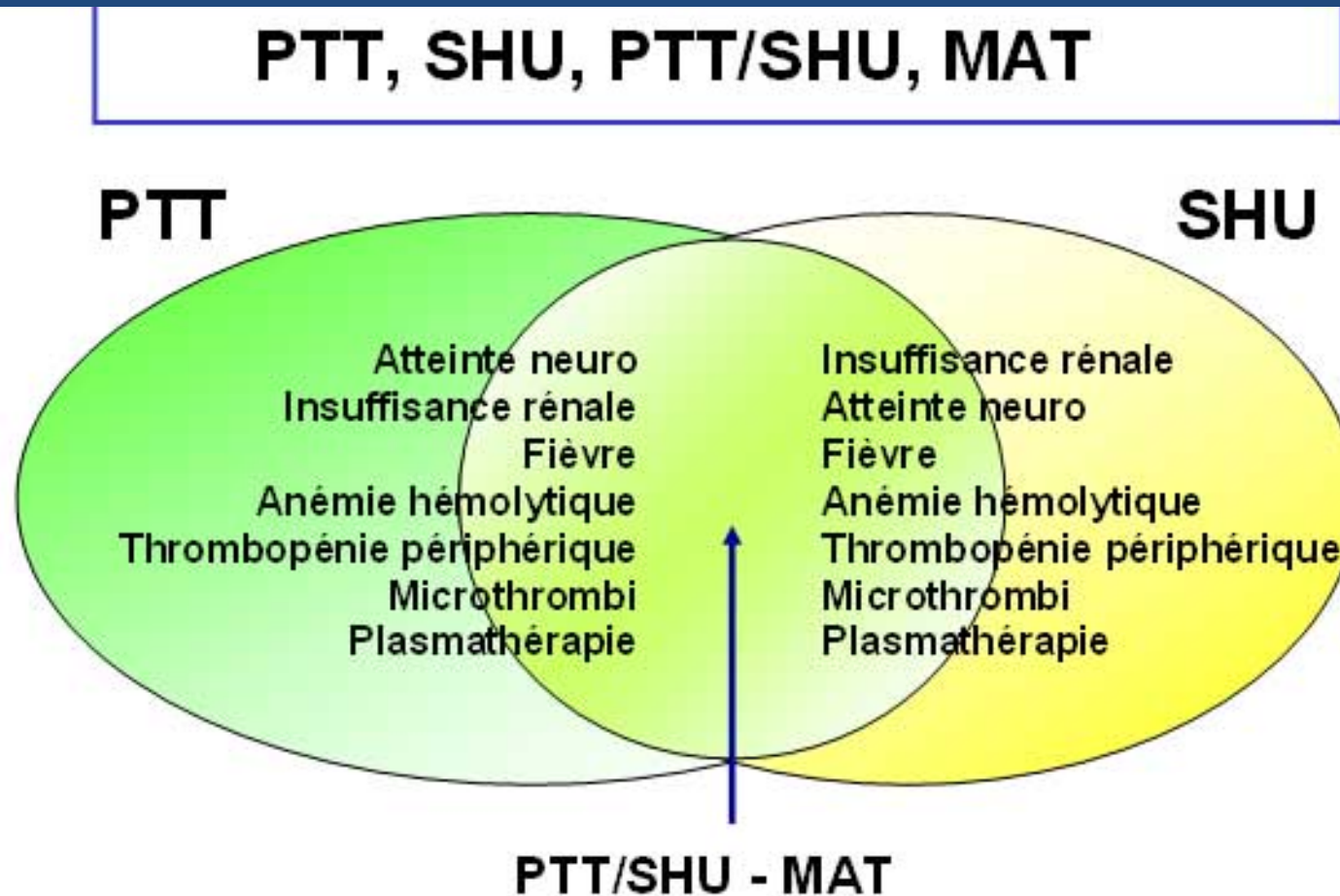
Lésions endothéliales - Shiga toxins

SHU









PTT et SHU: même entité à expression clinique variable ?

Symmers, 1952; Remuzzi, 1987

- Mortalité PTT sans traitement dépasse 90%



Prise en charge urgente



Thrombopénie majeure et insuffisance rénale



Schizocytes

Prélèvements à visée diagnostique

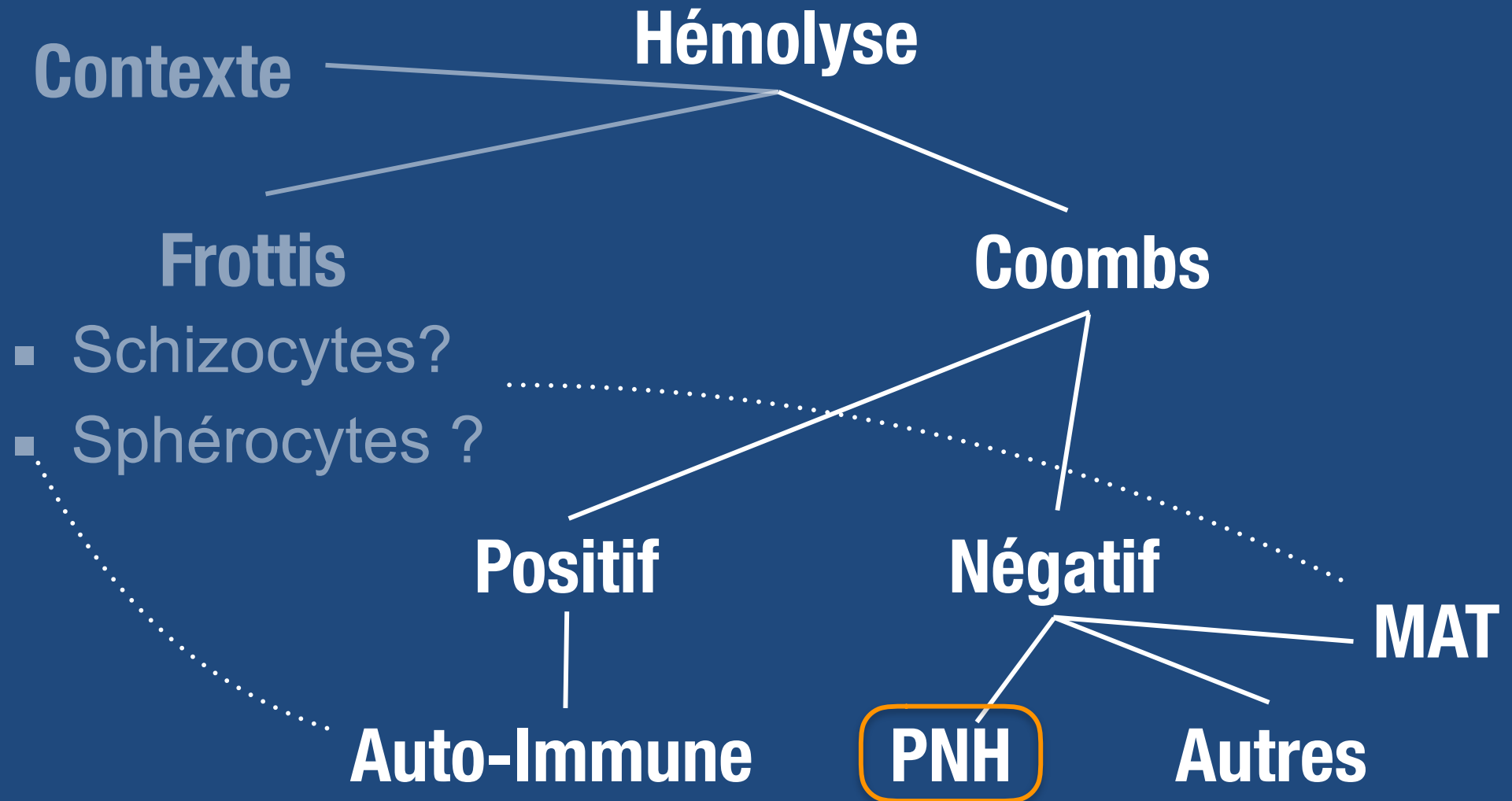
Activité ADAMTS13, Recherche d'anticorps, Complément

Recherche de Shiga-toxine

Autres: FAN, Sérologie HIV, dosage vitamine B12, test de grossesse.

**Echanges
plasmatiques**

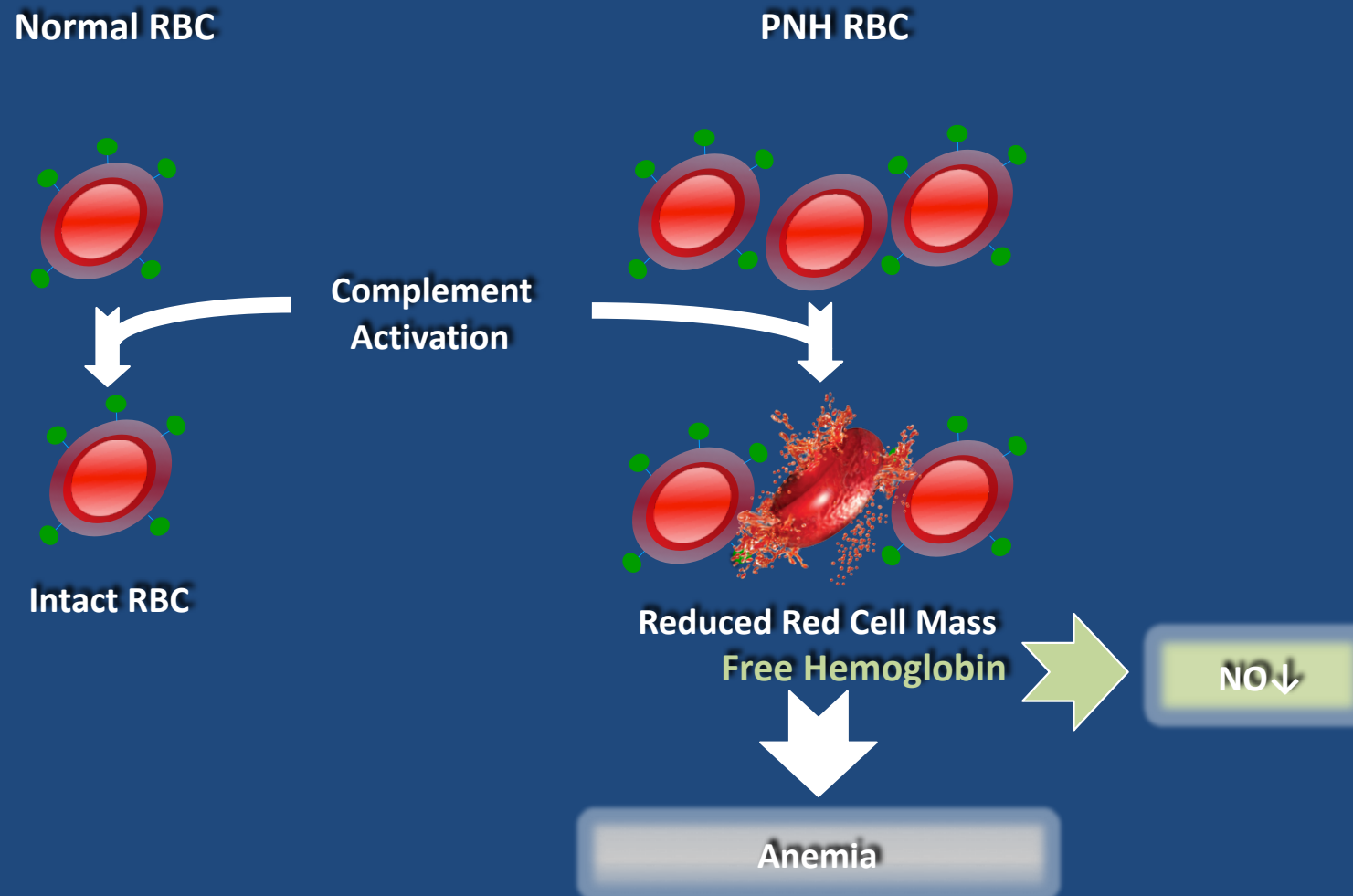
Eculizumab (Anti-C5)



- Non **paroxystique**¹
 - Hémolyse progressive
- Non **nocturne**¹
 - Hémolyse constante
- **Hémoglobinurie** rare
 - 75% sans hémoglobinurie²
- Prévalence: 15.9 / million³
- Tous âges
 - Médiane au début de la trentaine^{5,6}
- Mortalité à 5ans : 35%⁴

1. Rother, R et al. *Nature Biotechnology* . 2007
2. International PNH Interest Group. *Blood*. 2005
3. Hill et al. *Blood*. 2006
4. Hillmen P et al. *N Engl J Med*. 1995
5. Nishimura JI, et al. *Medicine*. 2004;83:193-207.
6. Socié G et al. *Lancet*. 1996

Perte d'expression du CD55/59 protégeant les GR de la lyse par le complément



Thrombosis

Venous

- PE/DVT
- Cerebral
- Dermal
- Hepatic/Portal
- Abdominal ischemia

Arterial

- Stroke/TIA
- MI

Fatigue / Impaired Quality of Life

- Abdominal pain
- Dysphagia
- Poor physical functioning
- Erectile dysfunction

Chronic Kidney Disease

- Renal insufficiency
- Dialysis
- Hypertension

End Organ Damage

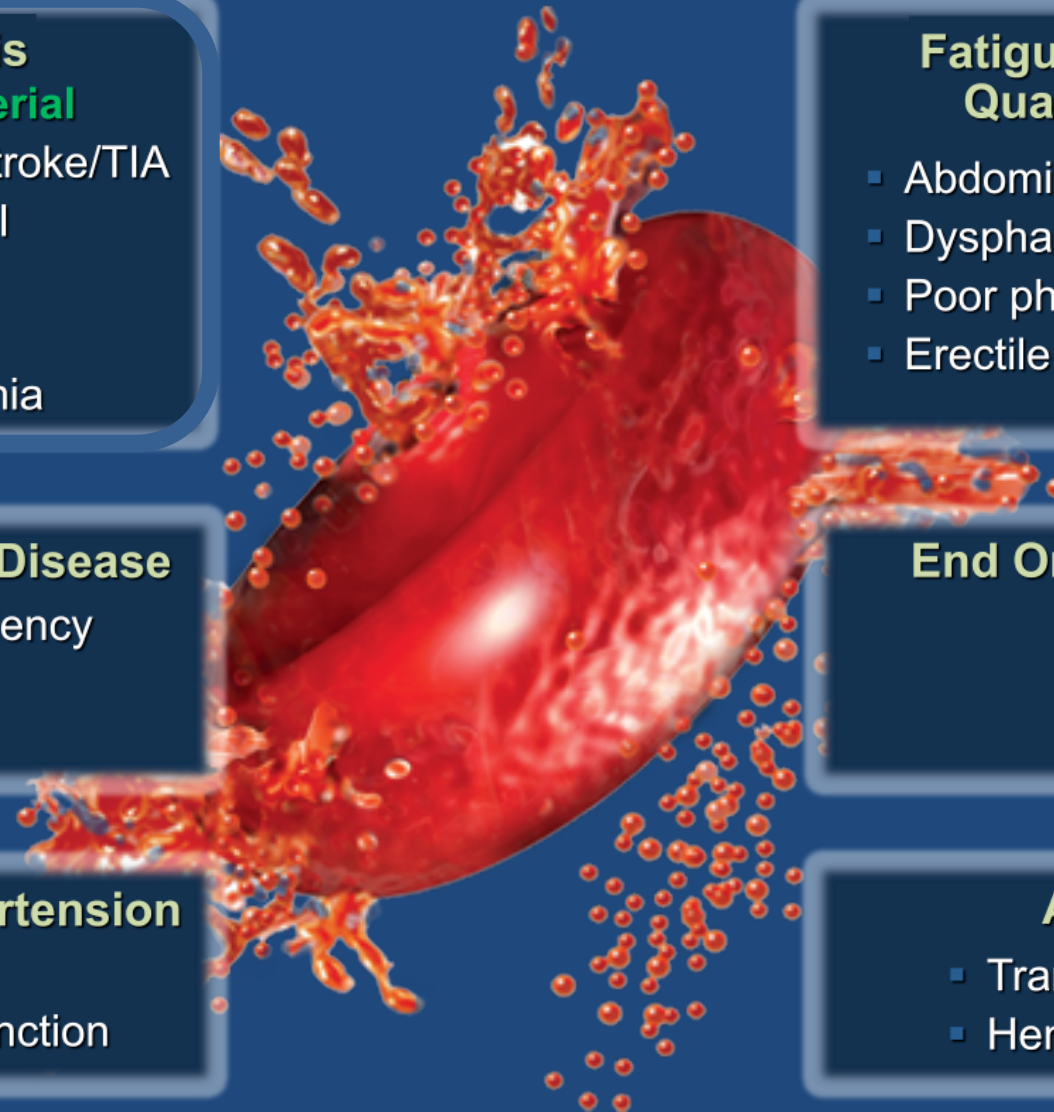
- Brain
- Liver
- GI

Pulmonary Hypertension

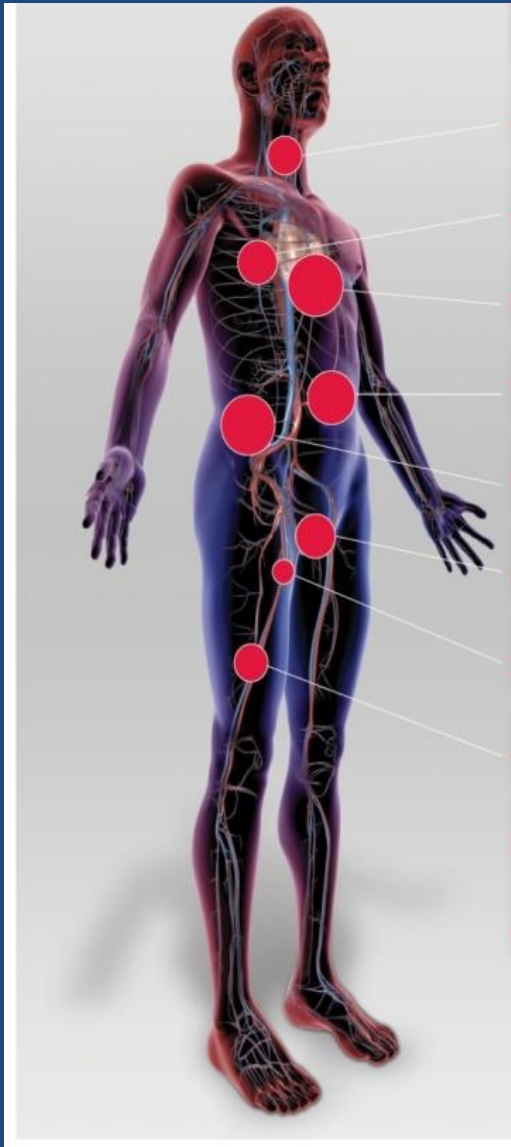
- Dyspnea
- Cardiac Dysfunction

Anemia

- Transfusions
- Hemosiderosis



Courtesy of Dr. F.S.Benghiat



PNH Symptom Incidence Rate (%)

41% Dysphagia ¹
47% Pulmonary Hypertension ²
66% Dyspnea ¹
57% Abdominal Pain ¹
64% Chronic Renal Insufficiency ³
47% Erectile dysfunction ¹
26% Hemoglobinuria ⁴
40% Thrombosis ⁵
89% Anemia ⁶
96% Fatigue, Impaired QoL ¹

Heterogenous
→ Delayed diagnosis

Independent of anemia / clone size
76% disruption in daily activities
17% unemployment

Thrombose

- Première cause de mortalité dans PNH
- Tous sites (surtout atypique)
- Récidive même sous anticoagulant
- Indépendant de l'importance de l'anémie, des symptômes, ...

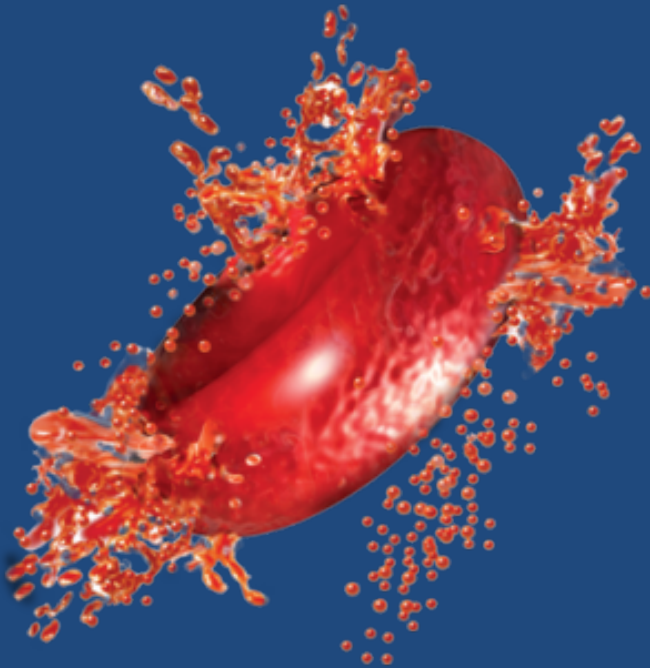
Hillmen et al. *Blood* 2007; 110: 4123-4128

Insuffisance rénale

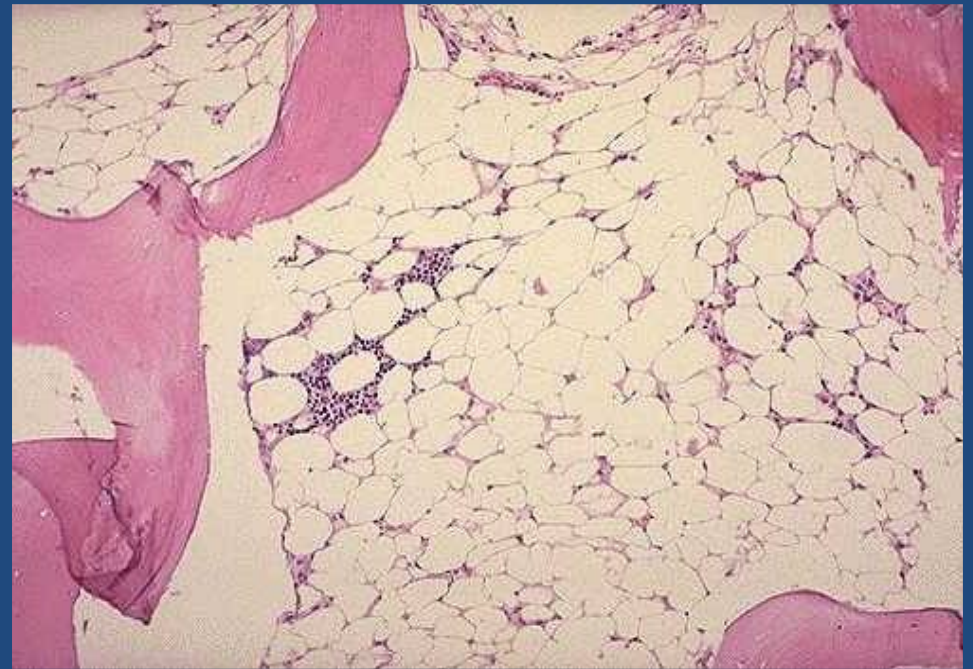
- 2/3 des patients
- 8-18% de mortalité

1. Nishimura JI et al. *Medicine*. 2004;83:193-207. 2. Clark DA et al. *Blood*. 1981 Jan;57(1):83-9. 3. Hillmen P et al. *Am. J. Hematol*. 2010; 85:553–559.
4. Stevens LA et al. *N Engl J Med*. 2006;354:2473-83.

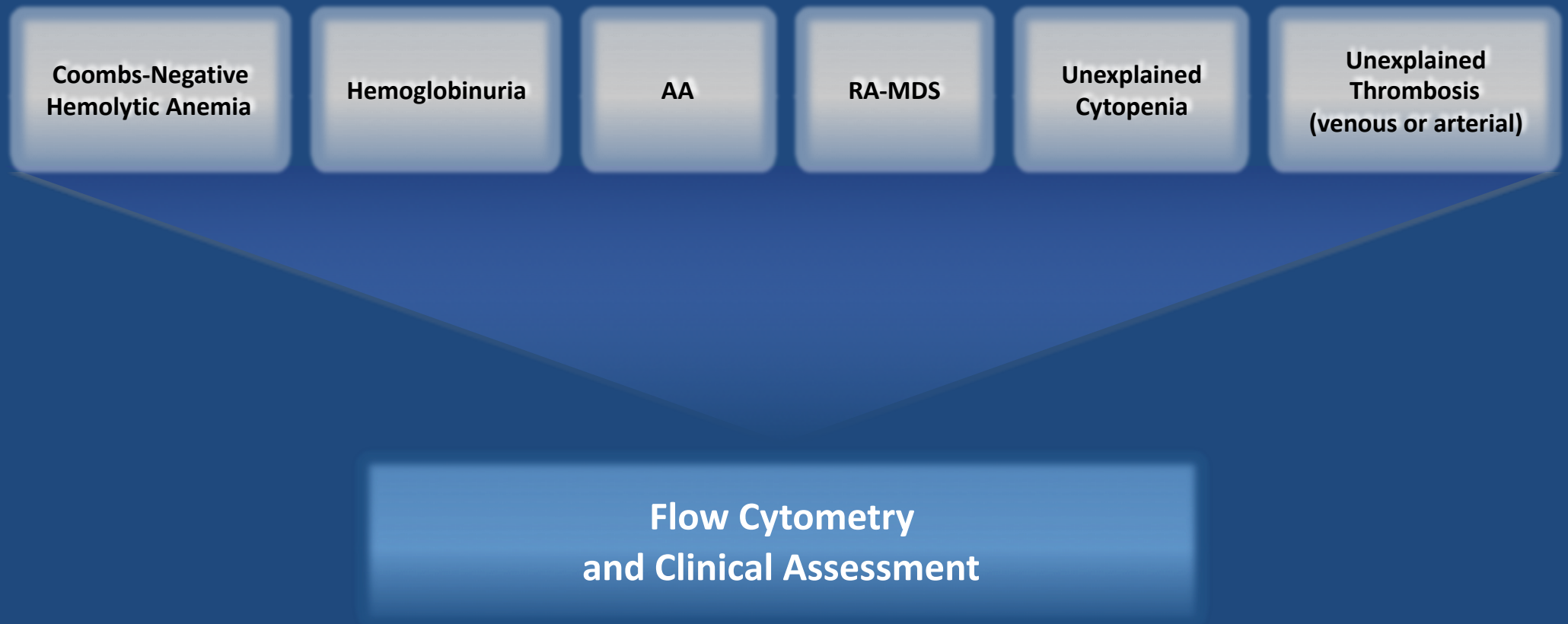
Hémolytique

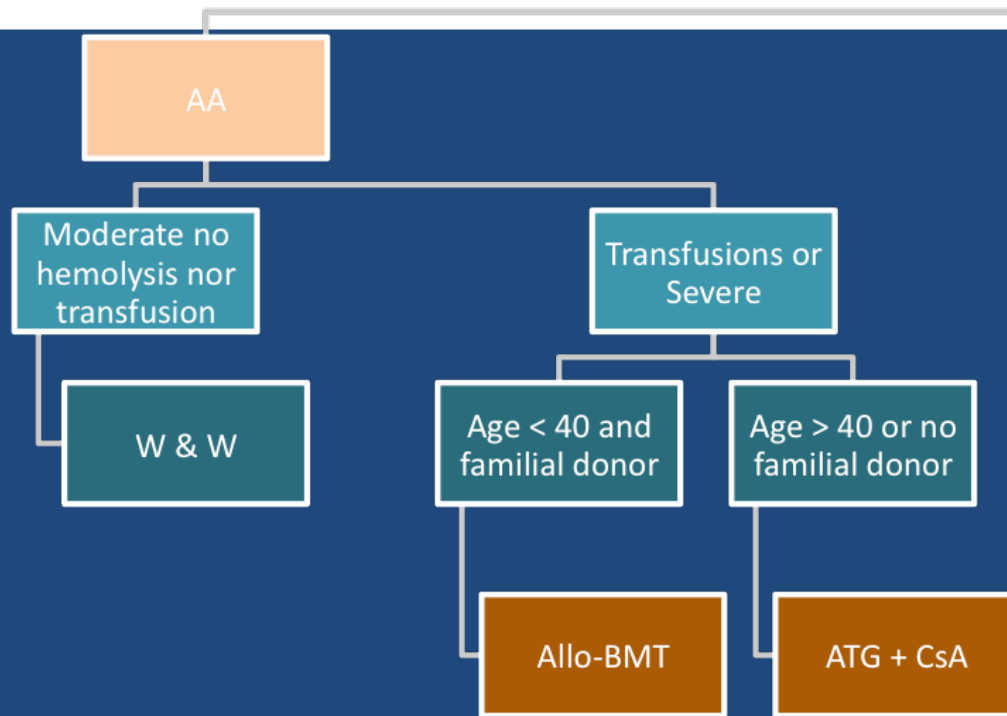


Aplasique



PNH - QUAND LE SUSPECTER ?





Eculizumab (Anti-C5)

