

AGGLUTININES FROIDES

DEFINITION

Les agglutinines froides sont des auto-anticorps anti-érythrocytaires capables d'entraîner une agglutination des globules rouges en dessous de 30 °C avec une réactivité maximale entre 0 et + 5 °C, ce phénomène étant réversible après réchauffement. Les agglutinines froides ne sont pas forcément pathogènes : il existe en effet chez beaucoup d'individus la présence d'agglutinines froides naturelles à titre très faible dans leur sérum sans manifestation pathologique *in vivo*. En revanche, certaines agglutinines froides ont une réelle signification pathologique et peuvent être responsables d'anémies hémolytiques auto-immunes dites « à auto-anticorps froids » (16 à 32 % des AHAI).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les agglutinines froides sont responsables d'une symptomatologie variable :

- absence de symptômes ;
- signes d'anémie et/ou d'hémolyse (chronique ou aiguë, intravasculaire ou extravasculaire) ;
- manifestations cutanées dues au froid : obstruction de la circulation par les cellules agglutinées au froid entraînant une acrocyanose au niveau des extrémités (doigts, orteils, oreilles, nez), phénomène de Raynaud. Possible urticaire au froid ou *livedo reticularis*. Très rares gangrènes distales dans le cas de cryoglobuline associée.

ETIOLOGIES

- Agglutinines froides « naturelles » présentes dans de nombreux sérums à titre faible (jusqu'à 1/32) sans signification clinique.
- AHAI aiguës : elles surviennent en général dans un contexte infectieux chez l'adulte jeune, l'adolescent ou l'enfant (infections à EBV, CMV, *Mycoplasma pneumoniae*, grippe, oreillons...). Les agglutinines froides sont dans ce cas des IgM polyclonales.
- AHAI chroniques : elles surviennent en général dans un contexte d'auto-immunité ou d'hémopathies (lymphoïdes le plus souvent) chez la personne de plus de 50-60 ans. Les agglutinines froides sont dans ce cas plutôt des IgM monoclonales. La pathologie sous-jacente n'est pas forcément identifiée et on parle alors de maladie chronique idiopathique des agglutinines froides, mais cette maladie est souvent le signe

annonciateur d'une pathologie et elle est dite pré-néoplasique.

- Hémoglobinurie paroxystique *a frigore* : maladie exceptionnelle, liée à la présence, le plus souvent transitoire, d'une IgG polyclonale qui se fixe à froid et est active à + 37 °C. Elle provoque des crises hémolytiques aiguës après exposition au froid, avec urines foncées (couleur « coca-cola »). On l'observe plus souvent chez l'enfant, 8-10 jours après une infection virale (rougeole, varicelle, oreillons) : elle peut provoquer des crises hémolytiques intravasculaires sévères avec mort subite. Elle dure de 1 à 3 mois ou est, plus rarement, chronique.

- AHAI mixtes : présence à titre faible d'agglutinines froides associée à une prédominance d'auto-Ac chauds.

INDICATIONS DE LA RECHERCHE

- Bilan d'anémie hémolytique auto-immune : recherche d'auto-anticorps froids ou chauds.
- Bilan dermatologique.
- Bilan suite à une interférence analytique fortuite sur l'hémogramme : voir ci-dessous.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

ORIENTATION ET DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- **Hémogramme** : la présence d'agglutinines froides peut être suspectée de manière fortuite en raison d'une possible interférence sur l'hémogramme. En effet, en cas d'agglutinines froides d'activité importante, un phénomène d'hémagglutination apparaît dans le tube après la prise de sang. Ceci va perturber les résultats de NFS : fausse hyperleucocytose, fausse diminution du nombre de globules rouges, fausse augmentation du VGM, augmentation importante de la CCMH et phénomène de rouleaux à l'examen du frottis. Le tube doit être mis 1 à 2 h à + 37 °C afin d'éliminer cette interférence.

- **Test de Coombs direct** : test positif de type C3d et négatif en IgG (les anticorps se fixent à froid mais s'éluent à 37 °C et restent donc libres dans le sérum).

- **Recherche d'agglutinines froides** : test de Coombs indirect positif à + 4 °C.

- **Titrage** : de manière isolée, seuls les titrages à partir de 1/64 à + 4°C sont significatifs. Dans la littérature récente, le seuil de 1/256 est proposé pour affirmer réellement la présence d'agglutinines froides pathogènes. Des titres très élevés jusqu'à 1/500 000 peuvent se rencontrer.

Mais plus que le titre, c'est l'amplitude thermique qui est importante : en effet, même en cas de titre faible à + 4 °C, si l'agglutinine froide est toujours active à + 30-37 °C, il peut y avoir hémolyse *in vivo*.

- **Spécificité** : la recherche de spécificité n'est pas faite systématiquement. Elle peut être indiquée en cas de titre élevé mais n'a pas de réel intérêt. Les agglutinines froides sont le plus souvent de type anti-I, parfois anti-i. Il existe également des Ac anti-HI, anti-MNS ou anti-P et de rares agglutinines froides de type anti-ABO.

TRAITEMENT

- Eviter le froid !
- Transfusion de culots globulaires réchauffés
- Corticothérapies, mais moins efficaces que pour les AHAI à Ac « chauds »
- Cyclophosphamide
- Fludarabine
- Danazol
- IgIV
- Echanges plasmatiques
- Splénectomie ?
- Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20).

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Petz L.D., *Cold antibody autoimmune hemolytic anemias*. Blood 2008 ;22:1-15.

■ Chandesris M.O. *et al.*, Agglutinines froides, circonstances de découverte et signification en pratique clinique. La revue de médecine interne 2004 ;25 :856-865.

biomnis – biomnis