

Agglutinines froides

Les agglutinines froides (AF) sont des anticorps anti-érythrocytaires qui possèdent la propriété d'agglutiner les hématies à des températures inférieures à 37 °C. Leur agglutination est optimale à 4 °C et peut être observée jusqu'à 20–25 °C.

Ces anticorps sont généralement de nature IgM. Exceptionnellement, il peut s'agir d'anticorps de nature IgG ou IgA.

Parmi les AF, on distingue :

- les allo-anticorps froids, comme les anti-M, -P1 ou -Lea, qui sont des anticorps naturels irréguliers, souvent peu actifs à 37 °C et rarement responsables d'accidents transfusionnels ;
- les autoanticorps froids.

In vitro, les autoanticorps froids peuvent être responsables d'une agglutination spontanée des hématies sensibilisées, visible sur le frottis et parfois aussi macroscopiquement sur le tube de sang anticoagulé. Cette autoagglutination est généralement réversible à 37 °C. Ils peuvent interférer avec la détermination du groupe sanguin ABO Rhésus ou être détectés lors de la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) et masquer d'éventuels allo-anticorps associés.

In vivo, l'agglutination peut survenir dans les vaisseaux superficiels des extrémités où la température peut descendre à 28–31 °C. Elle entraîne des signes d'acrocyanose et peut conduire à une nécrose des extrémités si l'ischémie se prolonge. La fixation de l'autoanticorps sur les hématies est rapidement réversible à 37 °C dans la circulation profonde, mais elle permet l'activation du complément qui peut être responsable d'une hémolyse intra- et extra-vasculaire. Le caractère pathogène des AF est davantage lié à leur amplitude thermique qu'à leur concentration. Lorsque l'amplitude thermique est basse, l'hémolyse ne survient qu'en cas de refroidissement conséquent. Les AF de nature IgA, incapables de fixer le complément, ne sont responsables que des signes vasculaires.

L'AF peut être découverte de façon fortuite lors de la réalisation d'un hémogramme, d'un groupe sanguin ou d'une RAI. Elle peut également faire l'objet d'une recherche spécifique dans le cadre d'un tableau clinique évocateur de maladie des AF.

La recherche d'AF nécessite d'être réalisée sur du sérum maintenu à 37 °C jusqu'à décantation afin d'éviter la fixation des anticorps sur les hématies. Elle fait appel à une technique d'agglutination des hématies-tests à 4 °C en milieu salin.

L'amplitude thermique de l'anticorps peut être appréciée en réalisant la réaction à 25 °C.

Le titrage est possible, mais il est difficile à mettre en œuvre de façon reproductible tant il est dépendant des conditions thermiques d'incubation et de lecture.

La réalisation du test de Coombs direct ou test direct à l'antiglobuline (TDA) est un bon reflet de la capacité de fixation de l'anticorps *in vivo*. Seule persiste la fraction C3d du complément sur les hématies demeurées intactes après le passage d'un anticorps fixant le complément. Le test est positif dans plus de 90 % des cas de maladie des AF.

La spécificité de l'anticorps est dirigée contre des antigènes polysaccharidiques du système Ii, précurseurs des groupes sanguins ABH et Lewis. L'antigène I est surtout exprimé chez l'adulte, l'antigène i sur le sang de cordon. On utilise ces deux types de cellules pour déterminer la spécificité des agglutinines froides. D'autres spécificités ont été décrites telles que les antigènes Pr, épitopes de la glycophorine, ou, plus rarement, les antigènes M, P, A1 ou B. En pratique, la détermination de la spécificité a peu d'utilité, car il n'existe pas de donneurs de sang négatifs pour ces antigènes.

Sur le plan clinique et biologique, on distingue deux types de pathologies associées à la présence d'AF :

- les formes chroniques : la maladie chronique des agglutinines froides (MCAF) est une pathologie qui touche le sujet de plus de 50 ans avec un pic de fréquence autour de 70 ans. Les signes cliniques sont dominés par des troubles vasomoteurs des extrémités (acrocyanose, ischémie cutanée) déclenchés par le froid et rapidement réversibles avec le réchauffement. Les signes d'anémie sont en général modérés. La discrétion de l'hémolyse est expliquée par le fait que les hématies sont recouvertes de fragments C3dg inactifs. L'évolution est chronique, avec poussée d'hémolyse en période hivernale. L'AF est une IgM de spécificité anti-I. L'immunoélectrophorèse permet de mettre en évidence une IgM monoclonale dans un tiers des cas. La MCAF est souvent associée à une maladie de Waldenström ou à un lymphome (jamais à une leucémie lymphoïde chronique). Quand aucune pathologie associée n'est retrouvée, elle est dite « idiopathique », mais des nodules lymphoïdes étant souvent observés à la biopsie médullaire, son évolution doit être étroitement surveillée pour dépister une hémopathie lymphoïde sous-jacente. La mesure thérapeutique la plus simple est l'évitement du froid. L'anémie est rarement grave au point que la transfusion soit nécessaire. Le recours à un traitement immunosuppresseur est réservé aux formes graves mal tolérées. Le pronostic des formes secondaires est plus sombre que celui des formes idiopathiques ;

- les formes aiguës : ces formes s'observent surtout chez les petits enfants de moins de 5 ans, survenant après une infection virale (mononucléose infectieuse, cytomégalovirus) ou une pneumopathie atypique (*Mycoplasma pneumoniae*). Dans ce cas, l'AF est généralement une IgM polyclonale de spécificité anti-I, parfois anti-i. Sa présence est transitoire mais peut entraîner une anémie hémolytique autoimmune aiguë. Cette affection guérit spontanément, généralement sans séquelles.



Coombs direct



Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al.

Primary chronic cold agglutinin disease : a population based clinical study of 86 patients.

Haematologica 2006 ; 91/4 : 460-466.

Judd WJ.

How I manage cold agglutinins.

Transfusion 2006 ; 46 : 324-326.

Rochant H.

Anémies hémolytiques auto-immunes.

EMC – Hématologie 1999 ; 13-006-D-20, 19 p.