

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

ANNEE: 2016

THESE N° : 132

INTERET DU RITUXIMAB DANS LES ANEMIES
HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES
A PROPOS DE TROIS CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. SNINATE SANAE

Née le 19 Décembre 1988 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : le rituximab, anti-CD20, anémie hémolytique auto-immune ,
test de coombs direct

JURY

Mr D. GHAFIR

Professeur de Médecine Interne

Mr Y. SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

Mr A. EL KHATTABI

Professeur de Médecine Interne

Mr A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie-Biologique

Mme M. MAAMAR

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العزيز الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 32

صَلِّ عَلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSaid Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir

Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie *Inspecteur du SS*
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique

Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur ERSM**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid*
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NATLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie

Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUIFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015





DEDICACES



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
mes chers parents

*Aux deux êtres chers qui m'ont prodigué tant d'amour,
d'affection et de bonheur ; qui ont fait tant de sacrifices
pour mon éducation et mes études ; qui m'ont comblé
par leur soutien et leur générosité et qui continuent à m'entourer
de leur ample affection.*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma vive
reconnaissance, de mon profond amour
et attachement et du grand respect que je vous dois.*

*Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé,
bonheur et longue vie.*

A

mes sœurs : Imane ,Soukaina, Khaoula

*A travers ce travail je vous exprime tout mon amour
et mon affection.*

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite
une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

A

mon cher frère Mohammed

*Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude
pour l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi.*

Tu es tout simplement spécial et unique mon cher

*Avec tout l'amour que je te porte, je te souhaite bonheur et
succès*

A

tous mes chers amis(es) :

Notre amitié est pour moi, le plus beau cadeau du ciel,

cette expression ne saurait traduire mon amour

et mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

« Je vous aime et je vous aimerai pour toujours »

Soufiane habyebete , Sawssane razine , Ghizlane souni

benjamae ,Sanae sialiti, noh morsse,farah azraf,zineb mahdi

,mounia yamoul , Ismail sriri ,Ikhalass snoussi ,wafae el oumari,

hajar tahiri



REMERCIEMENTS



A

NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le professeur Driss GHAFIR,

Professeur de Médecine Interne

*Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de
thèse.*

*Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et
d'égard.*

*Vos compétences, vos qualités humaines et la richesse de votre
enseignement n'ont jamais cessé de susciter
en nous l'admiration la plus profonde.*

*Veuillez croire, cher maître à notre estime
et notre respectueuse considération.*

A

NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Y. SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

*Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance
et sympathie tout au long de ce travail.*

*Votre disponibilité et votre modestie font de vous
un encadrant sérieux et à grandes qualités humaines.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage
de notre admiration.*

A

notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur A. EL KHATTABI

Professeur de Médecine Interne

*Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.*

*Nous n'oublierons jamais notre passage
au service et votre disponibilité.*

*Veillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect,
notre reconnaissance et notre gratitude.*

A

notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur A. BELMEKKI

Professeur d'hématologie-biologique

Nous avons été touchés par la bienveillance

et la cordialité de votre accueil.

Nous sommes très sensibles à l'honneur

que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner

de notre estime et respect.

A
notre maître et juge de thèse
Madame le professeur MAAMER MOUNA
Professeur de Médecine interne

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été
impressionnés par vos qualités humaines et
professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements
et notre éternelle reconnaissance.*

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
ACAN	: Anticorps antinucléaires
ADCC	: Antibody dependant cell mediated cytotoxicity
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AF	: Agglutinines « froides »
Ag	: Antigène
AHAI	: Anémie hémolytique auto-immune
AHAIC	: Anémie hémolytique auto-immune à anticorps« chauds »
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
APL	: Anticorps antiphospholipides
B2GP1	: Anticorps anti b 2 glycoprotéine 1
C	: Complément
CDC	: Cytotoxicité dépendante du complément
CF	: Cytométrie en flux
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
EBV	: Virus d'Epstein Barr
FDA	: Food and Drug Administration
G6PD	: Glucose 6 phosphate déshydrogénase
GR	: Globule rouge
HBDL	: Hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner
Hgb	: Hémoglobine
HLA	: Human Leucocyte Antigènes

HPF	: Hémoglobulinurie Paroxystique à Figure
Ig	: Immunoglobuline
IMPDH	: Inosine monophosphate déshydrogénase
IV	: Intraveineux
LB	: Lymphocytes B
LDH	: lacticodéshydrogénase
LEMP	: leuco-encéphalopathie multifocale progressive
LES	: Lupus érythémateux systémique
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
LMNH	: Lymphome malin non hodgkinien
LNH	: Lymphomes non hodgkiniens
LT	: Lymphocytes T
MAI	: Maladie auto-immune
MCAF	: Maladie chronique des agglutinines «froides »
MMF	: Mycophénolate mofétil
MS4A	: membrane spanning four domains, superfamily A
NA	: neutrophil antigen
NK	: Natural killer
NYHA	: New York Heart Association
PTAI	: Purpura thrombopénique auto-immun
TAI	: Thrombopénie auto-immune
RC	: Rémission complète
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit
Rh	: Rhésus
RP	: Rémission partielle
RTX	: Rituximab

SAPL	: Syndrome des antiphospholipides
SMG	: Splénomégalie
SRE	: Système réticulo-endothélial
TDA	: Test direct à l'anti globuline
Th1ou 2	: Cellule T helper
TNF	: Tumor necrosis factor
VGM	: Volume globulaire moyen
VHA	: Virus de l'hépatite A
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anticorps chauds.

Figure 2 : Mécanisme d'hémolyse auto-immune due aux anticorps froids.

Figure 3 : Mécanisme de destruction des hématies dans les AHAI.

Figure 4 : Hémolyse et affinité d'anticorps.

Figure 5 : Hémolyse intra-vasculaire .

Figure 6 : Hémolyse extra-vasculaire.

Figure 7 : Mécanisme de sensibilisation des hématies par adsorption du complexe médicament-antimédicament.

Figure8 : Syndrome des agglutinines froides.

Figure 9: Frottis du sang périphérique avec des microsphérocytes.

Figure 10 : Agglutination des hématies en présence d'agglutinines froides

Figure 11 :Réactif de coombs polyspécifiques

Figure 12: Test direct à l'anti-globuline.

Figure 13 : Réactif de coombs monospécifique.

Figure 14 : Technique de gel de filtration.

Figure 15 : Test de Coombs indirect.

Figure 16 : Anémie hémolytique auto-immune et lupus érythémateux systémique

Figure17: Hémolyse auto-immune due au médicament type haptène .

Figure18: Hémolyse auto-immune due au médicament type haptène.

Figure19: Hémolyse auto-immune due au médicament type quinine .

Figure 20: Stratégie thérapeutique pour la prise en charge des AHAI à anticorps chauds de l'adulte.

Figure 21 : Prise en charge de la maladie chronique des agglutinines froides.

Figure 22 : Structure d'une immunoglobuline G kappa.

Figure 23 : Technique des hybridomes.

Figure 24 : Structure de l'antigène CD20.

Figure 25 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

Figure 26 : Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC).

Figure 27 : Voies d'activation de l'apoptose.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques principales des anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) selon le type considéré.

Tableau II: Principales maladies ou circonstances pouvant être associées aux anémies hémolytiques auto-immunes.

Tableau III: Les données cliniques évaluant l'efficacité du rituximab dans le traitement des anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI).



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
A. Observation N°1 :.....	4
B. Observation N°2:	6
C. Observation N° 3 :.....	7
DISCUSSION.....	11
I. ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE:.....	12
A. Définition :	12
B. Historique :	13
C. Epidémiologie :.....	14
D. Physiopathologie :	14
1. Mécanismes de l'hémolyse auto-immune :.....	14
2. Etiopathogénie du processus auto-immun :	27
E. Classification:.....	31
1. Classification immunologique:	31
2. Classification étiologique :	34
3. Classification évolutive :.....	34
F. Diagnostic positif :	34
1. Clinique :.....	34
2. Paraclinique :.....	37
G. Diagnostic étiologique :	47
1. Maladies auto-immunes associées :.....	47
2. Hémopathies lymphoprolifératives associées :.....	51
3. Tumeurs associées :	52
4. Syndrome myélodysplasique :	54

5. Pathologies infectieuses associées :	54
6. Déficits immunitaires associés :	55
7. Grossesse et AHAI :	56
8. AHAI induite par les médicaments :	56
H. Traitement des AHAI:	60
1. Objectifs :	60
2. Mesures générales :	60
3. Traitement des formes aiguës :	61
4. Traitement des formes chroniques à auto-anticorps « chauds ».....	61
5. Traitement de la maladie chronique des agglutinines «froides » (MCAF)	67
I. Traitement des AHAI secondaires et des maladies associées.....	69
J. Traitement en voie de recherche dans les MAI.....	70
1. Greffe de la moelle osseuse :	71
2. Interaction récepteur T-antigène :	71
3. Anticorps monoclonaux :	71
4. Peptides altérés :	72
5. Co-sigaux d'activation :	72
6. Le réseau des cytokines :	72
7. Inhibiteurs de l'activation du complément :	73
8. Autres :	73
K. Evolution et pronostic des AHAI.....	74
II. LE RITUXIMAB DANS LES ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO- IMMUNES :	75
A. Le Rituximab :	75
1. Introduction :	75
2. Structure :	75

3. Production :	76
4. Le CD20 : molécule cible :	78
5. Mécanismes d'action :	82
6. Pharmacocinétique du rituximab :	87
7. Indication du RTX dans les AHAI :	87
8. Présentation :	87
9. Posologie et mode d'administration :	87
10. Contre –indications :	88
11. Grossesse :	88
12. Allaitement :	89
13. Les effets indésirables :	89
B. Efficacité du Rituximab dans les anémies hémolytiques autoimmunes.....	90
1. Efficacité du Rituximab dans les AHAI à auto anticorps chauds :	90
2. Efficacité du Rituximab dans la maladie des agglutinines froides :	94
CONCLUSION.....	95
BIBLIOGRAPHIE	95



INTRODUCTION



Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique, outil majeur de biothérapie, dirigé contre la molécule CD20 qui est un marqueur spécifique des lymphocytes B présent à leurs surfaces.

Il a été introduit en thérapeutique en 1997, son utilisation a radicalement modifié la prise en charge des syndromes lymphoprolifératifs B. Actuellement introduit dans l'arsenal thérapeutique des maladies auto-immunes médiées par des anticorps essentiellement dans les formes résistantes aux thérapeutiques immunosuppressives conventionnelles.

Les anémies hémolytiques auto-immunes sont le premier modèle apportant la preuve chez l'homme du mécanisme auto-immun d'une maladie médiée par des auto-anticorps dont la prise en charge souffre toujours de difficultés puisque toutes les modalités thérapeutiques déjà utilisées à savoir la corticothérapie, la splénectomie et les immunosuppresseurs n'ont pas fait preuve d'efficacité puisqu'aucune de ces thérapeutiques n'est dirigée contre le processus causal de la maladie.

Actuellement, le traitement des AHAI par le RTX représente une avancée significative dans la prise en charge de cette maladie en provoquant une déplétion lymphocytaire B productrice de ces auto-anticorps.

Plusieurs études ont permis de mettre en avant l'efficacité du RTX dans le traitement des AHAI et montrent des résultats très prometteurs malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché.

A la lumière de cette illustration, concernant trois observations d'AHAI colligées dans le Service de Médecine Interne B de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, nous rapportons l'efficacité exemplaire du Rituximab dans ces trois formes résistantes aux thérapeutiques conventionnelles, en insistant sur le profil épidémiologique, physiopathologique, clinique, paraclinique, évolutif et thérapeutique, comparativement aux dernières données de la littérature.



MATERIELS ET METHODES



A.Observation N°1 :

Patiente de 60 ans sans aucun passé pathologique, admise par le biais des urgences pour un syndrome confusionnel fébrile d'installation aiguë depuis trois jours. L'interrogatoire de l'entourage soulève la notion d'essoufflement chez la patiente depuis quelques jours, sans prise médicamenteuse signalée ni de prise de toxiques.

L'examen clinique à l'admission retrouvait une patiente en instabilité hémodynamique, avec une tension à 100/50 mmHg, une tachycardie à 120 p/min, confuse, pâle et léthargique. L'attention était d'emblée attirée par un ictère cutanéomuqueux plus marqué au niveau conjonctival. L'abdomen était souple et dépressible, avec toutefois, une matité abdominale plus marquée à droite et une splénomégalie à deux travers de doigts. La flèche hépatique est mesurée à 13 cm sur la ligne médio-claviculaire. Il n'y avait pas d'adénopathies périphériques ni de syndrome tumoral, et le reste de l'examen somatique, cardio-respiratoire et neurologique était sans anomalie.

La numération-formule-sanguine a dévoilé une anémie sévère à 4,5 g/dl, macrocytaire (VGM à 106fl) et franchement régénérative (réticulocytes à 145000/mm³) sans anomalie des autres lignées. Le tableau d'hémolyse clinique et biologique fut réconforté par le dosage des LDH à 447 U/L et le faible taux d'haptoglobine de 9,18 mg/dl.

L'étude complémentaire du frottis montrait vraisemblablement une hémagglutination des globules rouges, avec une polychromasie, et des sphérocytes ont été vus en périphérie. Dans le cadre étiologique, un test de Coombs direct viendra confirmer l'origine auto-immune pour le complément C3d et de l'immunoglobuline G (IgG), qui ont été identifiés comme agglutinines froides à 4° avec une spécificité anti-I.

La fonction rénale était conservée avec une clairance de créatinine à 65ml/min. Le bilan de cholestase retrouvait une hyperbilirubinémie totale à 53mg/l et une bilirubine directe à 18mg/l. Les taux de protéines totales et de l'albumine étaient respectivement de 54 g/l et 28g/l, et aucun pic monoclonal n'a été observé sur le profil électrophorétique de la patiente.

Il n'y avait pas de cytolyse hépatique et toutes les sérologies hépatitiques virales (HVA, HVB, HVC) étaient négatives, de même que la sérologie VIH, EBV, CMV, parvo-B19.

Le bilan immunologique complet, incluant, les anticorps anti-nucléaires, les ANCA, les anti-phospholipides était négatifs et aucune cryoglobuline n'a été constatée.

Les explorations morphologiques (myélogramme, biopsie ostéo-médullaire, échographie abdominale et TDM thoraco-abdominopelvienne) étaient sans anomalies.

Au cours de l'hospitalisation, et compte tenu de la profondeur de l'anémie, la patiente a bénéficié d'un support transfusionnel pour passer le cap à l'aide de concentrés érythrocytaires frais, lavés dans une atmosphère chauffée, parallèlement à une corticothérapie systémique à base de méthylprédnisolone intraveineuse en bolus de 15mg/kg trois jours de suite avant le relais par de la prédnisone orale à 1mg/kg/jour.

Malgré une corticothérapie maintenue et prolongée pendant quatre semaines, il n'a pas été constatée d'amélioration des paramètres clinico-biologiques, justifiant des transfusions itératives, et incitant à l'initiation d'un traitement immunosuppresseur à type de cyclophosphamide intraveineux en bolus d'un gramme par mois pendant trois mois en l'association à la corticothérapie orale sans aucune amélioration.

Sur la base des rapports antérieurs indiquant un avantage anecdotique de traitement par rituximab pour les cytopénies auto-immunes, une suspension par une immunothérapie intraveineuse polyvalente à raison de 0,4g/kg sur cinq jours avait permis d'améliorer transitoirement les paramètres biologiques avant d'introduire du rituximab à la dose de 375 mg / m² / toutes les semaines. Quatre doses au total ont été administrées sur une période de quatre semaines. Bien qu'une augmentation initiale du niveau de la LDH après l'initiation du traitement par le rituximab a été notée, il fut constaté une amélioration clinique très marquée et une ascension remarquable du taux d'hémoglobine atteignant à l'issue de deux cures de rituximab des chiffres de 11g/dl pour chiffrer 13g/dl d'hémoglobine à l'issue des 4 cures avec une quasi normalisation des paramètres d'hémolyse. Après deux ans de suivi, la patiente, sous une faible corticothérapie (10mg/j), est toujours en rémission.

B.Observation N°2:

Une patiente âgée de 64 ans, sans passé pathologique, était hospitalisée pour un ictère cutanéomuqueux généralisé et une dyspnée d'effort.

L'examen clinique était normal, hormis une pâleur cutanéomuqueuse.

Le bilan biologique retrouvait une anémie (hémoglobine à 6.3g/dl) macrocytaire (VGM à 112 fl) et régénérative (réticulocytes à 250.000/mm³) rapportée à une hémolyse (LDH à 700 UI/l, haptoglobine effondrée inférieure à 10 g/dl, bilirubine totale à 64 mg/l, bilirubine libre à 40mg/l), ainsi qu'une légère hyperleucocytose à 12.000/mm³ à prédominance neutrophile sans thrombopénie (plaquettes à 250.000/mm³). Le test de coombs était positif et les agglutinines froides étaient décelées (titre : 1/4000) de spécificité anti-I. On ne retrouvait aucune pathologie associée et les bilans, infectieux et immunologique, étaient négatifs. Pour ce qui est des explorations morphologiques (myélogramme, biopsie ostéomédullaire, échographie abdominale, TDM thoraco abdominale), elles étaient sans anomalie.

Une corticothérapie à 1 mg/kg soit 60mg/j était efficace initialement. Une corticodépendance apparaissait rapidement, justifiant ainsi l'introduction d'un traitement par cyclophosphamide IV en bolus mensuel d'un gramme pendant six mois puis en relais per os de 150mg/j progressivement diminué et arrêté 2 ans plus tard pour inefficacité. Après 3 mois, la patiente était à nouveau hospitalisée pour une rechute de sa maladie hémolytique. Le bilan étiologique ne retrouvait aucune pathologie causale. Des transfusions régulières restaient nécessaires.

L'initiation d'un traitement immunomodulateur par RTX à la posologie de 375mg/m² par semaine pendant 4 semaines en association à la corticothérapie avait permis une très nette amélioration dès la première perfusion justifiant l'arrêt des transfusions sanguines. La corticothérapie était progressivement diminuée à 40mg/j. Après la survenue d'une poussée évolutive, le RTX était repris à la même posologie tous les 15 jours. A l'issue de six autres cures supplémentaires bimensuelles, la corticothérapie était arrêtée.

On assistait à une normalisation de l'Hgb (13.5g/dl), une disparition des stigmates de l'hémolyse (LDH à 230UI/l, Bilirubine totale à 8mg/l, bilirubine libre à 5mg/l) et une nette diminution de l'agglutinine froide(1/16).Six mois après la fin du traitement, la rémission persistait.

C.Observation N° 3 :

Une patiente de 53 ans, d'origine marocaine, sans antécédent notables, se présentait aux urgences pour des douleurs abdominales crampoïdes, accompagnées de plus de 10 épisodes de diarrhée aqueuse par jour, depuis 15 jours. Elle ne signalait pas de voyage exotique récent.

A l'examen clinique, la patiente était apyrétique, pâle, ictérique, tachycarde et déshydratée. L'abdomen était sensible, sans péritonisme.

La biologie mettait en évidence une anémie normochrome normocytaire à 7 g/dl (12-16g/dl), des globules blancs élevés à 17.800/mm³ avec une formule neutrophilique, une thrombocytose à 629.000/mm³, un syndrome inflammatoire avec une CRP à 260 mg/let une insuffisance rénale aiguë d'allure fonctionnelle.

L'anémie se révélait de type hémolytique. Les LDH sont élevés à 335 UI/l et l'haptoglobine était anormalement basse à 7 mg/dl (30-200 mg/dl) compte tenu de l'important syndrome inflammatoire. Une biologie réalisée précédemment montrait déjà l'existence de cette hémolyse. Bien que les réticulocytes n'aient pas été dosés au départ, ils se révéleront élevés à 264.000/mm³ sans schistocytes ce qui permet d'écarter l'éventualité d'une microangiopathie thrombotique. Le test de Coombs direct polyvalent était positif (force +++) avec présence d'auto-anticorps de type IgG. Le Coombs direct C3b/C3d était négatif. Le scanner abdominal montrait une colite diffuse, sans syndrome tumoral, sans hépatosplénomégalie, ni adénopathie profonde. Les hémocultures, les coprocultures et la recherche de sang dans les selles étaient négatives. En résumé, la patiente présentait une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) à anticorps chauds de type IgG associée à une colite d'origine indéterminée à ce stade.

Vu le caractère auto-immun de l'anémie, un traitement par prédnisone à la dose de 1 mg/kg par jour était initié en association avec une antibiothérapie empirique privilégiant de la ciprofloxacine et du métronidazole injectables, pendant une semaine, dans l'hypothèse d'une colite infectieuse. A ce stade, il était important de déterminer si l'AHAI était primaire ou secondaire et si l'on pouvait l'associer à une colite inflammatoire. Le bilan étiologique ne mettait pas en évidence de cause infectieuse :les sérologies virales, pour le *Campylobacter*, *Borrelia*, *Fièvre Q* et le *Mycoplasme* sont négatives. Les ANCA (*Anti Neutrophyl Cytoplasm Antibodies*) sont très faiblement positifs (titration à1/20). Les ANA (*Anti-NuclearAntibodies*)

et les ASCA (*Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies*) sont négatifs. Après des anamnèses répétées, il apparaît que la patiente avait présenté un abcès périanal en 2010 et qu'elle présentait depuis, des diarrhées aqueuses, sans rectorragie, ni de fièvre, environ tous les trimestres. Une colonoscopie mettait en évidence une muqueuse ulcérée et hyperhémique, saignant au contact. Les biopsies coliques et rectales révélèrent une muqueuse focalement ulcérée. La *lamina propria* était le siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire dense mêlé de polynucléaires. On visualisait des images d'abcès de cryptes. Il n'y avait pas de pathogène, ni de signe de malignité décelé. L'ensemble des images histologiques suggérait le diagnostic de rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH). Sous corticothérapie systémique, on observe un tarissement des selles sans amélioration de l'hémolyse.

Malgré le risque transfusionnel, un support de concentré érythrocytaire s'avérait nécessaire lorsque l'hémoglobine chutait à 4,5 g/dl. La prédnisone était augmentée à 2 mg/kg par jour pendant deux semaines avec une résolution transitoire de l'hémolyse qui rechutait dès lors que la corticothérapie est réduite à moins de 20 mg/jour. Compte tenu de cette rechute, et étant donné cette corticorésistance évidente, le rituximab fut introduit à dose usuelle (375mg/m² par semaine) pendant quatre semaines, avec une amélioration très visible dès la 2^{ème} cure, aussi bien sur le plan clinique que sur le plan biologique. A l'issue des 4 cures, la patiente était asymptomatique, le sevrage corticoïde était possible au bout de quatre mois, et la colite ulcéreuse était en rémission après un recul de deux années sous acide 5-amino-salicylique (5-ASA).

Tableau récapitulatif

	Observation 1	Observation 2	Observation 3
Bilan clinique	-Pâleur -Ictère -Splénomégalie - Syndrome confusionnel	-Ictère cutanéomuqueux -Dyspnée d'effort -SMG =0	- Syndrome douloureux abdominal -Diarrhée aqueuse -Pâleur, ictère, Déshydratation
Bilan hématoclinique	-NFS Hgb : 4,5 g/dl VGM :106 fl Réticulocytes :145.000/mm ³ -Frottis :Hémagglutination des GR +polychromasie + sphérocytes. -LDH : 447U /L Haptoglobine : 9,18 mg /dl -coombs direct +: IgG et c3d +AF	-NFS Hgb : 6,3 g/dl VGM :112 fl Réticulocytes :250.000/mm ³ -LDH : 700 UI/L Haptoglobine : 10 mg/dl -Coombs direct + : AC Froids (1 /4000)	-NFS Hgb : 7 g/dl Réticulocytes : 264.000/mm ³ -Syndrome inflammatoire +IRF -LDH : 335 UI/L -Haptoglobine : 7 mg/dl -Coombs direct + : IgG
Traitement	-Transfusion sanguine -Bolus de méthyprednisolone de 15mg/kg/j pdt 3j. -Relais per os (prednisone 1mg/kg/j). -Cyclophosphamide 1g/iv/mois pdt 3 mois. -Ig iv 0.4g/kg pdt 5 j. -RTX 375mg/m2	-Transfusion sanguine -Corticothérapie per os 1mg/kg/j. -Cyclophosphamide 1g/mois pdt 6 mois. -Puis relais per os a 150 mg /j. -- RTX à 375 mg/m2 /semaine pdt 4 semaines.	-Transfusion sanguine -Prednisone 1 à 2 mg /kg -Antibiothérapie -RTX à375mg/m2 / semaine pdt 4 semaines
Evolution	-RC de 2 ans avec maintenance de la corticothérapie à faible dose.	-RC (>6mois)	-RC aussi bien pour l'AHAI que la colite ulcéreuse sous (ASA)

Synthèse des résultats

Nous avons rapporté les observations de trois patientes , sans aucun passé pathologique , dont la médiane d'âge est de 59 ans atteintes d'une anémie hémolytique auto-immune réfractaire aux traitements conventionnels et traitées par Rituximab.

Il s'agit d'une maladie des agglutinines froides idiopathique dans les 2 premiers cas, et d'une anémie hémolytique auto-immune à autoanticorps chaud associée à une colite ulcéreuse dans le troisième cas.

En terme d'efficacité, nos trois patientes ont répondu avec succès au rituximab après échec du traitement consensuel avec une durée de rémission complète variant, chez les trois patientes, entre 6 et 48 mois. Le sevrage corticoïde était possible chez deux patientes.

Pour ce qui est de la tolérance qui a été globalement bonne, il a été noté une augmentation initiale du LDH réactionnelle après l'initiation du rituximab chez la première patiente d'évolution spontanément favorable sans aucune adaptation des doses, au moment où aucun effet indésirable n'a été constaté pour les 2 dernières patientes.



DISCUSSION



I. ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE:

A. Définition :

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est la situation pathologique provoquée par la fixation d'anticorps, dirigés contre des "auto-antigènes" exprimés à la surface des globules rouges, et responsables de leur destruction prématurée provoquant ainsi une anémie plus ou moins sévère[1].

Bien que les AHAI soient les plus fréquentes des anémies hémolytiques acquises [2], elles restent un événement rare comparativement à d'autres maladies auto-immunes puisque l'incidence annuelle est estimée à l'ordre de 1 à 3 cas pour 100.000 habitants et pouvant s'observer à tout âge de la vie.

La détermination du type d'AHA est une étape capitale de la démarche diagnostique et doit tenir compte non seulement des propriétés immunochimiques de l'auto-anticorps en cause mais aussi de l'existence ou non d'une pathologie sous-jacente.

La mise en évidence de cette auto-destruction pathologique d'érythrocytes par le test de Coombs direct représente en biologie un diagnostic indispensable et incontournable bien que parfois non définitif. Plusieurs facteurs favorisent la survenue de l'AHA mais le mécanisme complet qui va de l'agent causal jusqu'aux atteintes des cibles finales en passant par toutes les étapes intermédiaires reste inconnu [3].

L'évolution est variable, cependant, l'AHA reste une pathologie grave et de pronostic réservé, la mortalité pouvant atteindre 11% en fonction des auteurs [3].

En termes de traitement, la corticothérapie prolongée reste la pierre angulaire du traitement des AHAI qui expose cependant à de nombreux effets secondaires. La splénectomie est envisagée en seconde intention en cas de corticorésistance ou de corticodépendance, mais les complications septiques voire fulminantes après la splénectomie la rendent redoutable. Les immunosuppresseurs tels, le cyclophosphamide ou l'Aziathioprine peuvent être utilisés mais ne sont pas dénués de complications notamment infectieuses. Après 50 ans de la stagnation thérapeutique, la venue des anti-CD20 dont le RTX représente un nouvel espoir dans la prise en charge de cette maladie, faisant espérer une épargne cortisonique et en immunosuppresseurs chez les patients préalablement lourdement traités, et

des rémissions parfois spectaculaires chez des patients au pronostic vital ou fonctionnel compromis.

B. Historique :

Les premières descriptions de la maladie sont françaises. De nombreux cas cliniques sont ensuite décrits un peu partout, insistant sur le caractère non héréditaire de l'anémie hémolytique, mais le mécanisme immunologique de l'hémolyse n'est pas soupçonné [4]. En 1938, Dameshek et Schwartz énoncent le postulat surprenant de la responsabilité probable d'hémolysines anormales dans le déclenchement des anémies hémolytiques acquises aiguës [5].

Mais l'incapacité de démontrer la présence de ces hémolysines, faute de techniques adéquates, suscite la réserve sinon le scepticisme de leurs contemporains. La découverte du test à l'anti-globuline et l'application de ce test aux malades atteints d'anémie hémolytique vont définitivement leur donner raison en démontrant le rôle des anticorps (AC) dans la physiopathologie de la maladie. La présence d'AC « incomplets » fixés sur les globules rouges (GR) devient alors le signe pathognomonique de l'AHAI. Cependant, la notion d'auto-immunité n'est pas facile à accepter par le monde transfusionnel confronté aux AC de l'allo-immunisation post-transfusionnelle et de la maladie hémolytique du nouveau-né. Mais quand Weiner apporte la preuve de la présence d'un AC anti-e chez un patient de groupe CDe/CDe, la cause est entendue [6].

L'extension des connaissances se développe ensuite au fur et à mesure de l'évolution des techniques.

Du point de vue thérapeutique, l'avènement de la corticothérapie a complètement changé l'évolution de la maladie. L'effet bénéfique de la splénectomie était déjà connu depuis longtemps, mais les complications septiques, parfois fulminantes après la splénectomie, la rendaient redoutable et non dénuée de risques. Les immunosuppresseurs sont venus par la suite compléter la panoplie des traitements. Il existe, depuis 30 ans, une certaine stagnation dans l'élaboration de nouvelles modalités thérapeutiques [4].

C. Epidémiologie :

Il s'agit d'un événement rare dont l'incidence annuelle est estimée entre 1 à 3/100000 et qui peut survenir à tout âge, avec une prédominance féminine, comme pour d'autres maladies auto-immunes, soit un ratio femmes/hommes d'environ 60/100 [2, 4, 7, 8].

L'incidence annuelle est à peu près la même dans les différents pays : 1/75 000 au Danemark, 1/80 000 aux États-Unis [4], 2,6/ 100 000 habitants par an en Suède. En Angleterre, l'incidence est inférieure à 2/ 100 000 habitants avant l'âge de 40 ans et s'élève à 2/100 000 à 70 ans [4].

En réalité, ces chiffres sous estiment sa fréquence car ils ne prennent pas souvent en compte les formes associées à une autre pathologie qui est parfois prédominante et au premier plan. La prévalence de l'AHAI au Maroc reste à déterminer.

Les enfants comme les adultes peuvent être atteints, depuis les premiers mois de la vie jusqu'à plus de 80 ans. L'incidence chez le nouveau-né reste exceptionnelle [9].

Les formes idiopathiques sont plus volontiers l'apanage des sujets jeunes entre 15 et 30 ans quant aux formes secondaires, elles se voient plus volontiers chez les sujets âgés.

Le challenge lors de la mise en évidence d'une AHAi consiste à rechercher la pathologie sous-jacente, dont la découverte conditionnera le pronostic et le traitement.

D. Physiopathologie :

1. Mécanismes de l'hémolyse auto-immune :

1.1. Rôle de l'auto-anticorps :

Le caractère pathogène des auto-anticorps anti-hématies est bien documenté, en particulier dans les AHAi à anticorps « chauds » (AHAic), sur la base notamment des arguments suivants :

- ✓ Lorsqu'un patient atteint d'une AHAic est transfusé à l'aide de concentrés érythrocytaires dont les hématies sont dépourvues des antigènes (Ag) cibles reconnus par les auto-anticorps, les hématies transfusées ont une durée de vie normale [2].

- ✓ Des cas d'hémolyse néonatale liée au transfert transplacentaire des auto-anticorps de type IgG d'origine maternelle ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères atteintes d'AHAIc [2].
- ✓ Il existe à l'échelon individuel une corrélation inverse entre le nombre d'AC fixés à la surface des hématies et la demi-vie des hématies sensibilisées [2].

Les mécanismes qui entraînent au cours des AHAI la lyse prématurée des hématies sensibilisées sont relativement bien établis: ils impliquent la phagocytose via la fixation des auto-anticorps aux récepteurs du Fc et/ou la formation d'un complexe.

a. Auto-anticorps « chauds » :

La fixation de l'AC sur la membrane globulaire n'entraîne pas directement la lyse des cellules. La destruction cellulaire passe obligatoirement par la médiation soit de l'activation du C, soit de l'adhérence immune aux récepteurs Fc des cellules phagocytaires, soit par les deux mécanismes combinés [10] (figure1).

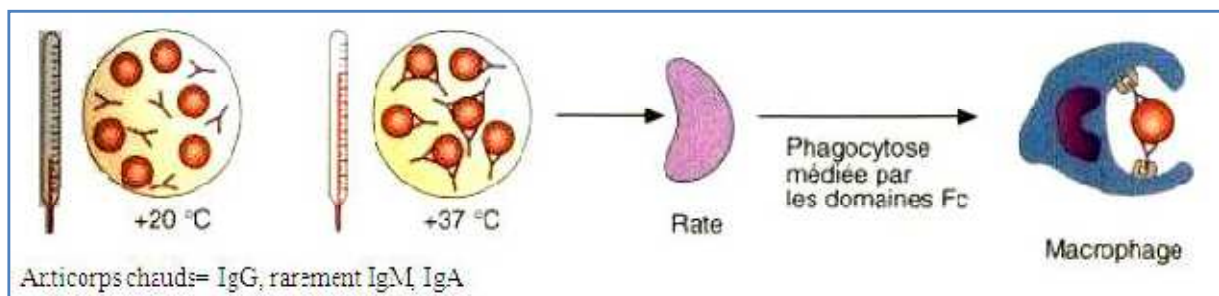


Figure 1: Anticorps chauds [11].

a.1.Voies d'activation du complément :

Le système du C est un ensemble de protéines plasmatiques et membranaires impliqué dans l'immunité innée intervenant dans la réponse inflammatoire, la destruction des agents infectieux, l'élimination des complexes immuns et le contrôle de la réponse immune spécifique. La voie classique est particulièrement impliquée dans cette fonction [12, 13,14].

L'activité hémolysante du C se déroule selon deux mécanismes : la lyse directe des GR, l'adhérence opsonisante aux macrophages hépatiques et spléniques. Ces deux mécanismes opèrent probablement chez le même patient [4].

Les complexes Ag-AC sont capables d'activer cette voie via la fixation de C1q sur les fragments Fc des immunoglobulines (Ig) agrégées.

Cette activation permet l'opsonisation des complexes par C3b, lié de façon covalente sur les complexes immuns, va permettre leur élimination grâce à sa fixation sur ses récepteurs notamment CR1 présent en grande quantité à la surface des GR qui vont transporter les complexes jusqu'au foie où ils seront éliminés par les cellules de Kupffer. Une élimination des complexes opsonisés par C3b est également possible via les cellules phagocytaires. C1q a été impliquée de façon spécifique dans l'élimination des corps apoptotiques [14].

L'activation du C peut aboutir à la formation d'un complexe d'attaque membranaire (C5b-C6-C7-C8-C9) entraînant la lyse intra-vasculaire des hématies. En raison des inhibiteurs de la voie complémentaire, l'activation s'arrête habituellement au niveau de la fraction C3b. La présence de ces fractions va permettre leur interaction avec des récepteurs du C, notamment CR3 présents sur les cellules du système phagocytaire (monocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles) qui jouent alors un rôle majeur dans la destruction des hématies [15].

a.2. Adhérence opsonique et phagocytose des hématies :

La majorité des auto-anticorps « chauds » ont la propriété, une fois activés par leur fixation sur leur cible antigénique, d'adhérer par leur fragment Fc à des récepteurs spécifiques situés sur la membrane plasmique des monocytes et des macrophages. Il existe quatre types de récepteurs pour les IgG [16].

Le récepteur Fc RI a une haute affinité pour les IgG monomériques et plus pour les IgG3 et les IgG1 que pour les IgG4 et les IgG2. L'interféron gamma induit sa synthèse sur les polynucléaires. Le récepteur Fc RII n'a d'affinité que pour les IgG dimériques, on le trouve aussi sur les lymphocytes B (LB) et sur les plaquettes. Le récepteur Fc RIIIa ne se lie pas à 37 °C, mais seulement à 4 °C. Enfin, le récepteur Fc RIIIb présent sur les neutrophiles se lie aux

IgG dimériques, surtout aux IgG3. Il est responsable du polymorphisme NA (neutrophil antigen) des polynucléaires.

Les GR sensibilisés par les IgG complexés se lient aux récepteurs Fc RII et Fc RIIB des macrophages, ce qui déclenche leur phagocytose. Le récepteur Fc RI est bloqué en permanence par les IgG libres dans le plasma et dans les fluides tissulaires et ne serait donc pas impliqué dans l'adhérence opsonique des GR sensibilisés. En fait, il est probable que l'adhérence des cellules opsonisées aux récepteurs Fc RII et Fc RIIB déloge les IgG libres de leur récepteur Fc RI situé à proximité, le rendant disponible pour l'adhérence et le déclenchement de la phagocytose. L'organe électif de la destruction globulaire des GR sensibilisés par les IgG est la rate, où les cellules sont arrêtées dans les cordons de Billroth et phagocytées par les macrophages [4].

Il existe également sur les cellules du système phagocytaire des récepteurs pour le C. Le récepteur CR1 se lie aux fractions C3b et C4b et plus faiblement à C3bi. Le récepteur CR3 qui se lie surtout à C3bi et aussi à C3dg semble être l'acteur principal de l'adhérence immune des GR sensibilisés par le C. Le récepteur CR2 n'existe que sur les LB et se lie à C3dg. Le récepteur CR4 est présent sur les neutrophiles et se lie aussi à C3dg. L'organe électif de séquestration des hématies sensibilisées par C3 est le foie où la phagocytose a lieu dans les cellules de Kupffer [4].

Lorsque les GR sont sensibilisés à la fois par des IgG et du C, les deux agissent en concertation pour augmenter la séquestration et la phagocytose des GR [4]. Si la rate est le lieu de séquestration préférentiel des hématies sensibilisées par des IgG, le foie peut aussi y contribuer lorsque la densité d'auto-anticorps IgG augmente, ou si les IgG sont associées au C [4]. On sait aussi aujourd'hui qu'il existe, sur les cellules phagocytaires, des récepteurs pour les IgA, dévoilant ainsi le mécanisme des AHAI à IgA.

Généralement, le déclenchement par l'adhérence aux macrophages entraîne la phagocytose des GR en entier, mais parfois la phagocytose ne concerne qu'une partie des GR, laissant échapper un fragment de cellule qui, du fait de l'excès de membrane, prend une forme sphérique. Ces sphérocytes, plus rigides que les hématies normales, sont libérés dans la circulation mais repris et détruits au fur et à mesure de leurs passages itératifs dans la rate [4].

a.3. Autres mécanismes :

a.3.1. Cytotoxicité directe :

Outre leur activité phagocytaire, les monocytes peuvent lyser les cellules sensibilisées par un mécanisme de cytotoxicité directe indépendante de la phagocytose.

a.3.2. Cytotoxicité anticorps-dépendante :

L'ADCC (antibody dependant cell mediated cytotoxicity) est peut-être aussi une autre modalité de destruction globulaire par les cellules NK (natural killer). Elles ont des récepteurs spécifiques pour les IgG Fc et pourraient, selon certains, jouer un rôle important in vivo dans les AHAI.

b. Auto-anticorps froids :

Le caractère pathogène des agglutinines « froides » (AF) est plus lié à leur amplitude thermique de réaction qu'à leur titre (figure 2). Lorsque l'amplitude thermique de l'AF est basse, l'hémolyse ne survient qu'en cas de refroidissement conséquent. Leur pouvoir agglutinant à froid explique que l'agglutination des GR peut se produire directement in vivo dans les petits vaisseaux superficiels des extrémités où la température peut descendre à 28-31°C en fonction de la température ambiante.

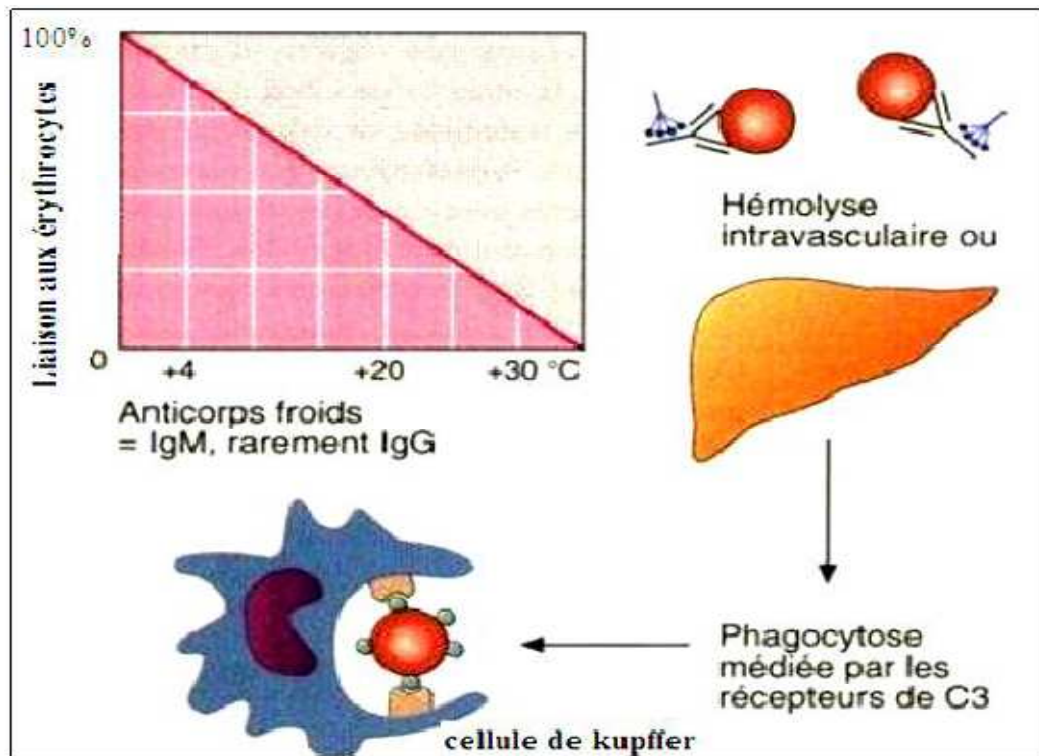


Figure 2 : Mécanisme d'hémolyse auto-immune due aux AC froids [11].

L'agglutination des GR entraîne un engorgement des petits vaisseaux et des signes d'acrocyanose. Si l'obturation des vaisseaux se prolonge, l'ischémie peut conduire à la nécrose des extrémités. Les AF IgA qui ne fixent pas le C ne sont responsables que de ces signes vasculaires. Les AF IgM sont capables de fixer le C, et c'est par l'intermédiaire du C que l'hémolyse se développe. Son activation se fait de manière optimale entre 20 et 25 °C, mais se produit également à 37 °C lorsque l'AF a une amplitude thermique large [4].

L'agglutination n'est pas nécessaire à l'activation du C, qui se déclenche du seul fait de la réaction Ag-AC. Une fois activées, les fractions du C restent solidement fixées sur les GR, alors que l'AF se détache aisément de son support dès que la température s'élève, ce qui se produit quand les GR retournent dans la circulation profonde. Les AF ainsi libérées ont la capacité de se fixer sur de nouveaux GR à basse température.

L'hémolyse directe intra-vasculaire nécessite l'activation de proche en proche de tous les facteurs de C1 à C9 du C qui se déroule à la surface des GR. L'activation complète jusqu'à son terme de la cascade du C est cependant rare. La plupart du temps, la présence

d'inhibiteurs sériques stoppe l'activation aux premières étapes, ne laissant sur la surface que les fragments C3b/C3bi et C4b. Les macrophages surtout hépatiques et, à un moindre degré, spléniques phagocytent activement les GR sensibilisés grâce à leurs récepteurs pour le C3b et le C4b [4].

La discrétion de l'hémolyse dans la maladie chronique des agglutinines «froides» (MCAF) s'explique par le fait, bien mis en évidence par des études isotopiques, que les GR sont en fait recouverts de fragments C3dg inactifs qui n'ont pas d'affinité pour les récepteurs macrophagiques, ce qui empêche l'adhérence opsonisante sur les macrophages et permet aux cellules de circuler librement. Leur sensibilisation est cependant bien reconnue par le test de Coombs spécifique anti-C3dg.

L'inactivation de C3b et C3bi se fait grâce à l'action des inhibiteurs naturels du C, le facteur I agissant de concert avec le facteur H sur les récepteurs CRI. Les GR sont même ensuite protégés par le fait que les sites de fixation du C déjà occupés empêchent la capture d'autres molécules d'IgM et de C.

Il existe sur les GR normaux des protéines qui les protègent du C autologue (CD55, CD59) grâce à leur pouvoir inhibiteur sur la formation de C3, C5, C9, et du complexe d'attaque membranaire C5b-9. Contrairement à la MCAF, l'hémolyse aiguë observée dans l'Hémoglobinurie Paroxystique à Frigore (HPF) est souvent intense et brutale, avec une hémolyse intra-vasculaire déclenchée après une exposition à température froide. L'hémolyse se déclenche rapidement, quelques minutes à quelques heures après l'exposition au froid.

L'hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner (HBDL) est une IgG qui agit même à faible concentration. L'amplitude thermique de l'AC est variable. Les AC à amplitude thermique basse sont plus efficaces à une température inférieure à 15 °C, les autres à amplitude thermique plus large se comportent comme des hémolysines «monophasiques» actives entre 15 et 25°C, voire exceptionnellement à 37 °C [4].

L'hémolyse est totalement C dépendante. La fixation de l'AC déclenche la fixation de C1q rapidement suivie de C1r et de C1s, puis lors de la remontée thermique, la cascade d'activation du C se poursuit jusqu'à la formation du complexe d'attaque C5-C9. La raison du pouvoir hémolytique de l'HBDL est mal connue. La proximité étroite de l'Ag P de la membrane érythrocytaire et des sites d'activation du C a été suggérée comme une cause

possible [4]. La raison pour laquelle les mécanismes d'inhibition de l'activation du C sont si peu efficaces n'a pas été établie.

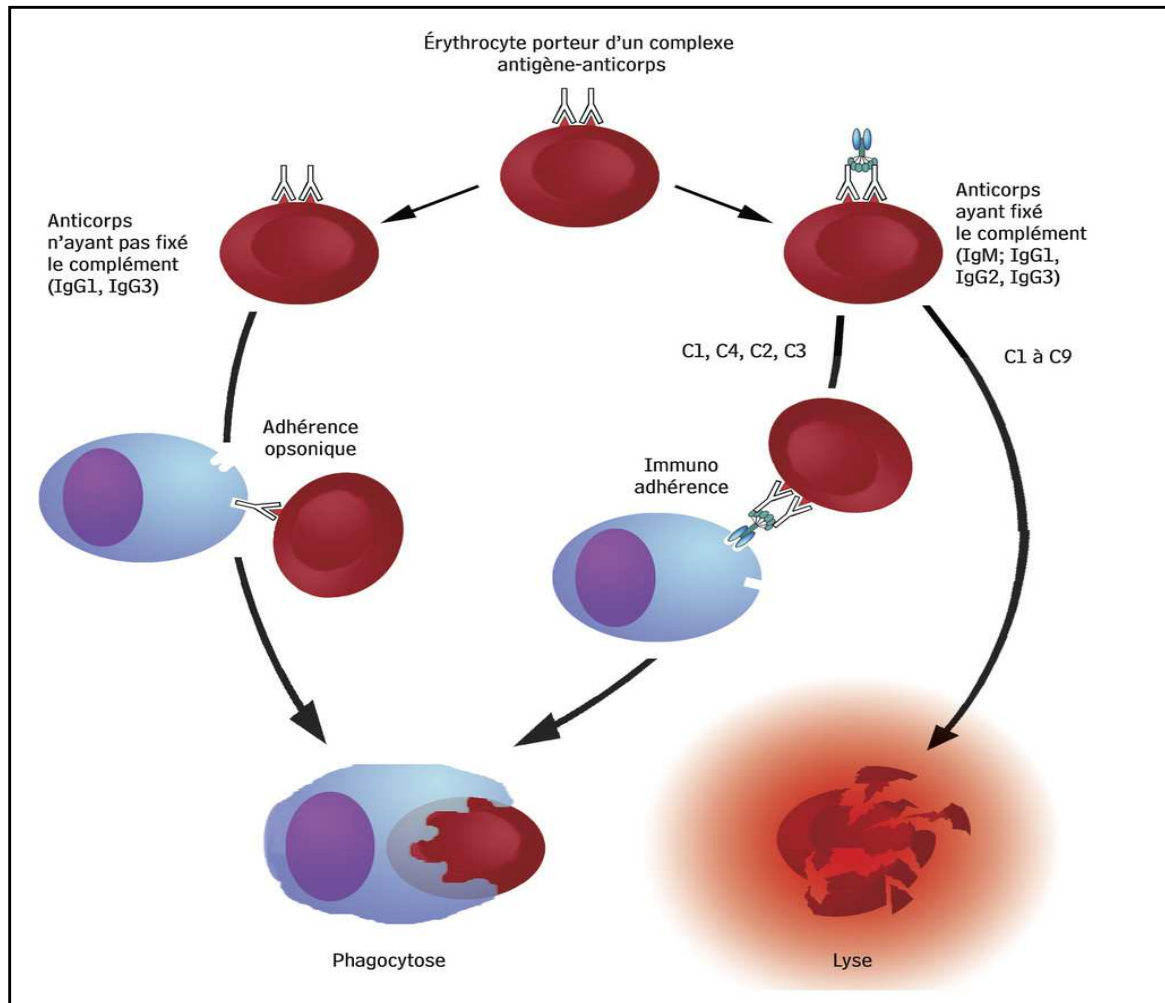


Figure 3: Mécanisme de destruction des hématies dans les AHAI.

1.2. Nature de l'anticorps et mode de destruction des GR :

Les auto-anticorps de nature IgG (AC chauds) ne fixant pas le C, entraînent une hyperdestruction par opsonisation et une élimination par la rate. Il s'agit donc d'une hémolyse tissulaire. Les auto-anticorps de type IgG fixant le C à chaud entraînent une hémolyse intravasculaire massive et dramatique. Ils sont heureusement rares. AC IgG reconnaît alors un Ag généralement de la famille P [17].

Les AC IgM (généralement AF reconnaissant les Ag ii) se fixent à froid, activent le C à chaud, de sorte que le système d'inactivation du C, très efficace chez l'homme, neutralise pour l'essentiel le risque d'hémolyse.

Les conséquences sont donc essentiellement l'agglutination des hématies in vitro (gênant la numération) et in vivo (pseudo-syndrome de Raynaud, cyanose des extrémités au froid). L'hémolyse se produit au niveau du foie, ce qui explique l'inefficacité de la splénectomie. Le degré de l'hémolyse est généralement parallèle à l'amplitude thermique de l'AC : plus celle-ci se rapproche de 37°C, plus l'hémolyse est importante. Elle est alors intra-vasculaire [17].

Dans les hémolyses dues à des AC IgG, associés à la présence de C (généralement par la fixation simultanée des AC IgM), le C n'est pas activé, mais la destruction des GR par les macrophages tissulaires, est plus importante que dans les hémolyses IgG seules, du fait de la conjonction de l'action opsonisante des IgG et du C.

1.3. Relation entre l'étiologie et le type de l'anticorps.

Les hémolyses dues à la prise d'alpha-méthyl dopa sont le type IgG anti-Rh, avec un taux élevé d'AF dans le sérum témoignant d'une faible affinité de l'AC pour l'Ag. Celles de la MCAF, sont toujours dues à des IgM monoclonales à activité anti-I. Les hémolyses associées aux pneumonies à *Mycoplasma pneumoniae* sont des IgM polyclonales anti-I, généralement très peu hémolysantes. Les IgM anti-i s'observent essentiellement dans les lymphomes non hodgkinien, et classiquement dans la mononucléose infectieuse. Enfin les hémolyses de la Leucémie lymphoïde chronique (LLC) sont généralement dues à des AC IgG anti-Rh, et c'est le cas également dans le lupus érythémateux systémique [17].

1.4. Hémolyse et affinité d'anticorps :

L'élimination des érythrocytes vieillissants fait partie des tâches du système réticulo-endothélial (SRE). La sévérité d'une hémolyse est en général corrélée au nombre de molécules d'AC fixées par l'érythrocyte (figure 4). Dans de rares cas, des AC de haute affinité présents en faible concentration peuvent provoquer des hémolyses sévères. Ainsi dix molécules d'AC anti- Rh suffisent-elles à réduire la durée de vie d'un érythrocyte à trois jours. Devant cette

situation, le test de Coombs peut être négatif puisque le seuil de détection de la plupart des sérums de Coombs est situé autour de 300 à 500 AC par érythrocytes. Les composantes du C (C3b) peuvent amplifier la lyse [11].

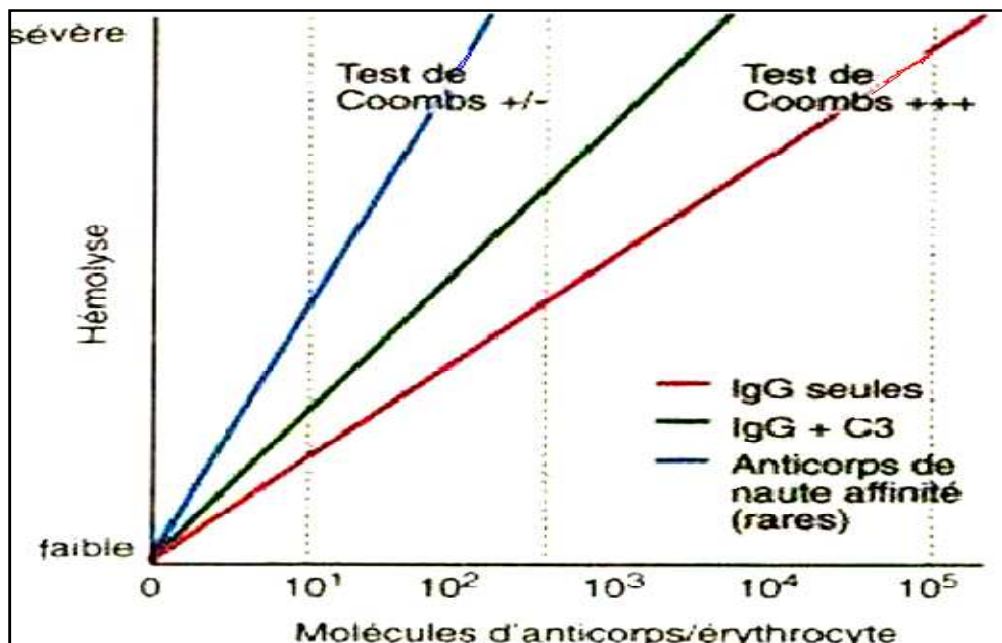


Figure 4: Hémolyse et affinité d'anticorps [11]

1.5. Siège de l'hémolyse :

On cite deux voies d'hémolyse :

1.5.1. Voie intra-vasculaire :

Lorsque des érythrocytes sont recouverts d'AC IgM, une fixation du C et, suite à l'activation de la séquence lytique, une formation de pores peuvent avoir lieu dans le sang [9]. Cette hémolyse intra-vasculaire mène au relargage de grandes quantités d'Hgb qui sont fixées par une protéine sérique spécifique (haptoglobine). Lorsque la capacité de fixation de cette protéine est épuisée, l'Hgb libre est éliminée par les reins (hémoglobinurie). Dans un milieu acide, l'Hgb précipite et provoque des lésions rénales tubulaires, ces dernières sont amplifiées par une précipitation de complexes immuns composés d'AC et d'Ag des membranes érythrocytaires. Les complexes immuns et l'Hgb activent, de plus, la cascade de coagulation. Il se développe alors une coagulation intra-vasculaire disséminée accompagnée d'une

formation de micro-thrombus dans les reins, les poumons, le cerveau et le foie. Cette voie est activée avec l'HBDL de nature IgG et les AF IgM (figure 5).

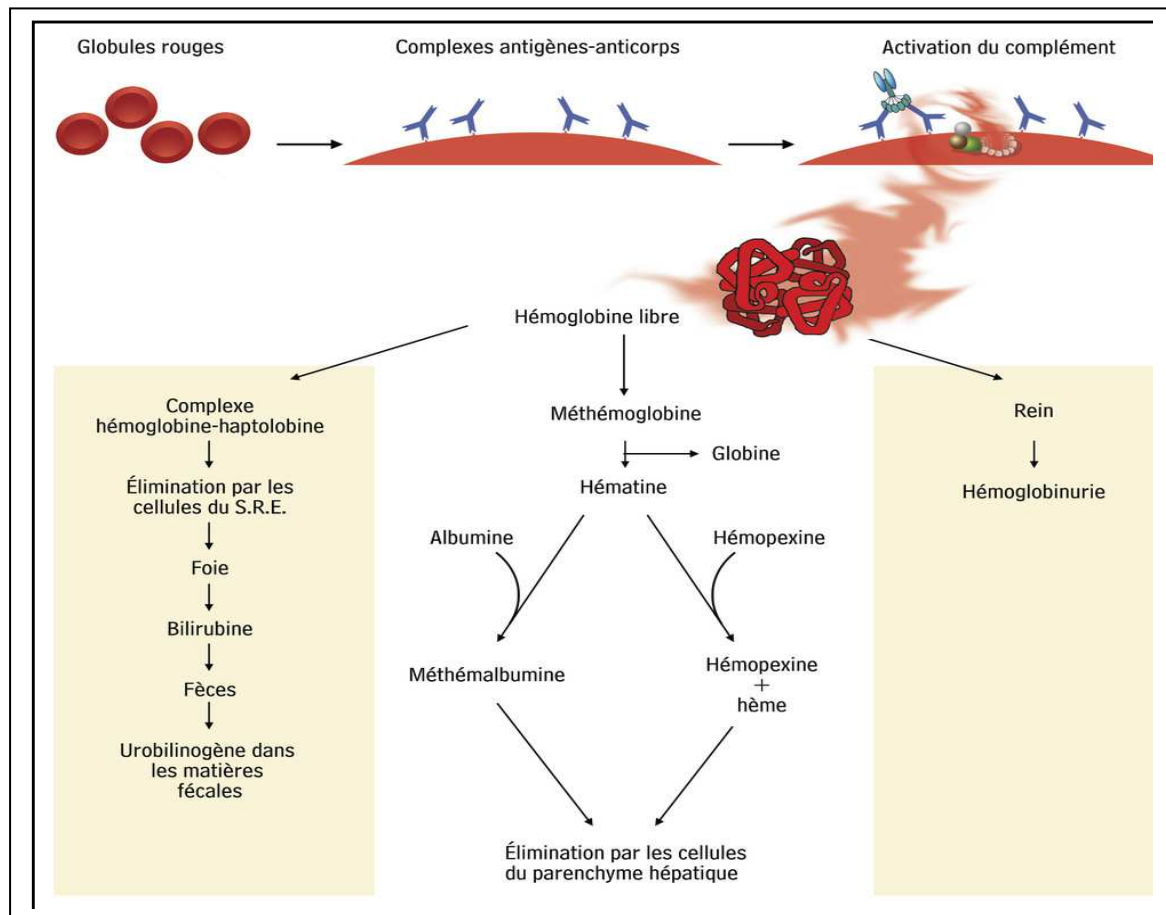


Figure5: Hémolyse intra-vasculaire.

1.5.2. Voie extravasculaire :

Lorsque l'AC ne lie pas le C ou que la séquence lytique du C (C5 à C9) n'est pas activée dans le sang, on parle d'hémolyse extravasculaire (figure 6). Les érythrocytes sont phagocytés à l'aide de récepteurs Fc et de récepteurs pour les fragments du C (C3b) par le SRE, et digérés au sein des cellules [11].

La rate est l'organe le plus sensible aux dommages érythrocytaires et le plus impliqué dans la destruction d'érythrocytes matures ou endommagés. Les macrophages du SRE de

différents autres organes peuvent également assurer cette fonction [18]. Suite à une destruction érythrocytaire, l'hème libéré est dégradé dans le SRE par une série d'oxydations catalytiques impliquant l'hème oxygénase, le cytochrome P-450-NADPH et la biliverdine réductase.

L'oxydation des liens méthène résulte en une destruction de la formation cyclique de l'hème, ce qui entraîne la libération de la molécule de fer et d'une molécule de monoxyde de carbone, et la synthèse de la biliverdine. Le fer libéré est récupéré et se lie à la transferrine pour son transport sanguin, puis est emmagasiné dans les tissus par liaison à la ferritine et stocké dans les sidérophages. La biliverdine est transformée en bilirubine non conjuguée insoluble, qui se lie à l'albumine et est transportée aux hépatocytes où elle subit une estérification par conjugaison avec des résidus d'acide glucuronique, permettant sa solubilisation en milieu aqueux et favorisant ainsi son excrétion biliaire [18]. Cette voie est souvent retrouvée dans les AHAI « chaudes » de type Coombs IgG [11].

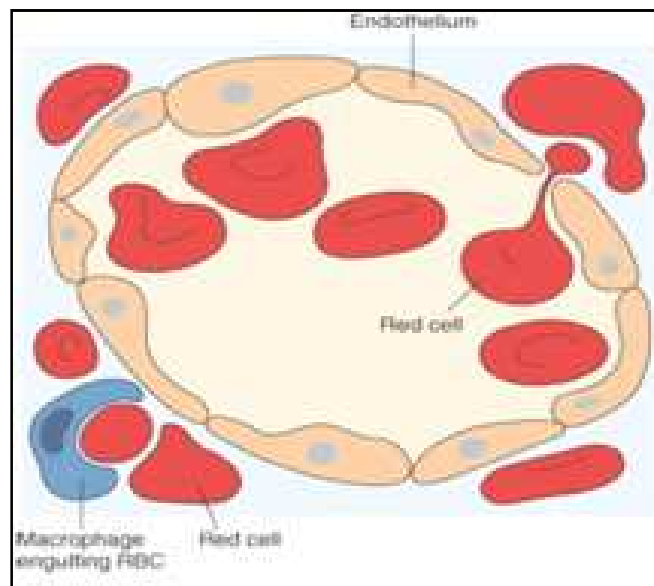


Figure 6: Hémolyse extravasculaire.

1.6. Contexte étiologique des AHAI :

Les AHAI doivent être distinguées des autres anémies hémolytiques immunologiques, par allo-immunisation foeto-maternelle, ou par mécanisme immuno-allergique lié à un médicament, avec fixation d'un complexe immunitaire à la surface des hématies [2.10]. L' α -méthyl-dopa comme exemple, provoque réellement la formation d'auto-anticorps IgG que

l'on trouve alors à la surface du GR : il s'agit d'une AHAI d'origine médicamenteuse (figure 7).

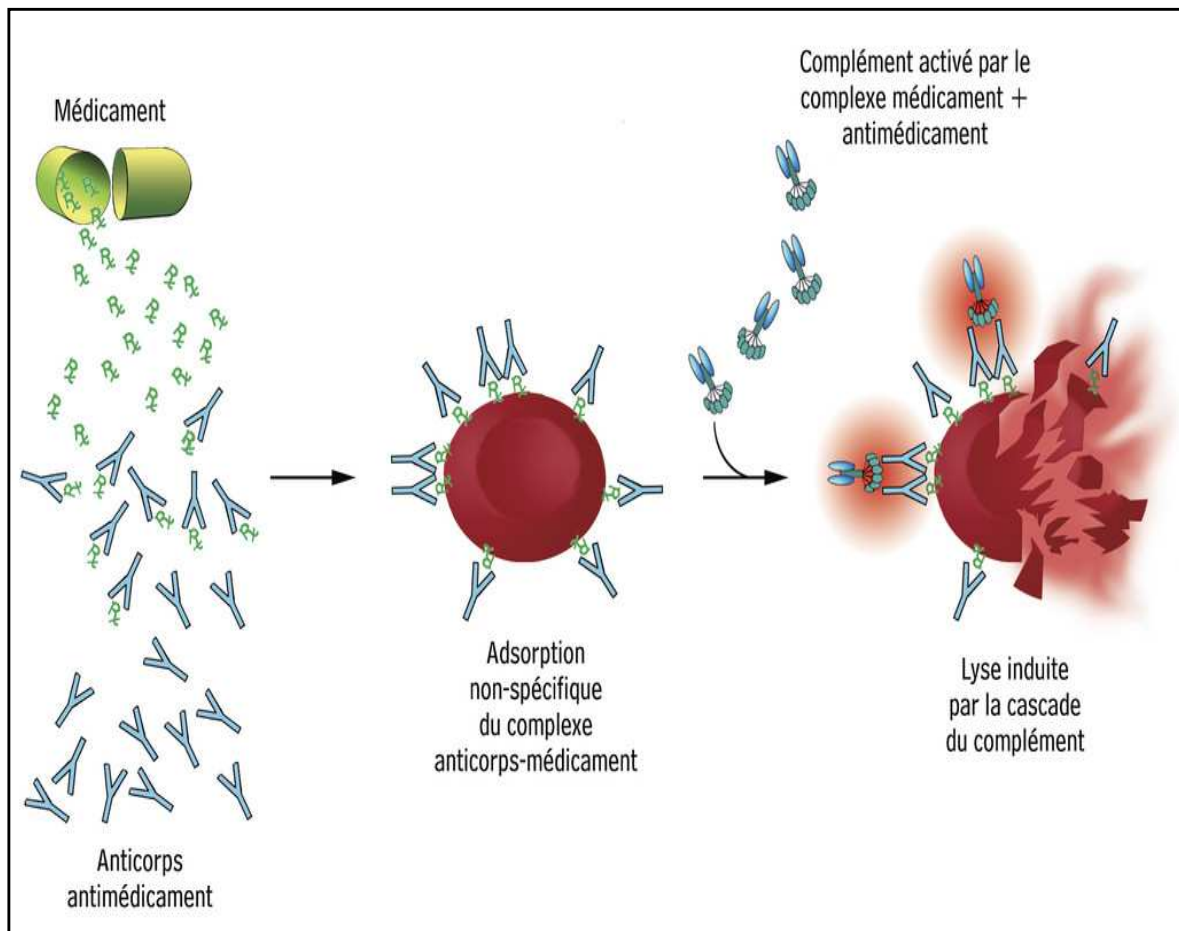


Figure 7: Mécanisme de sensibilisation des hématies par adsorption du complexe médicament-antimédicament

Le terme d'AHAI devrait, stricto sensu, ne s'appliquer qu'aux états associant une anémie, des signes d'hémolyse et la présence démontrée d'auto-anticorps anti-érythrocytaires. Cette définition est trop stricte car l'hémolyse peut être compensée sans anémie apparente, l'auto-anticorps peut être difficile à mettre en évidence, sans pour autant justifier l'élimination du diagnostic. À l'inverse, l'existence isolée d'un test de Coombs positif ou d'un auto-anticorps sérique peut se voir chez des sujets normaux.

Dans 50% des AHAI, aucune cause ne peut être identifiée. Ces cas sont qualifiés d'hémolyse idiopathique. L'autre moitié des cas est due à des causes diverses, telles que des

infections qui induisent la production d'auto-anticorps reconnaissant des Ag microbiens ainsi qu'érythrocytaires [11]. Les connectivites, et particulièrement le lupus érythémateux systémique (LES), sont caractérisés par une forte activité des cellules T auxiliaires accompagnée d'une production d'auto-anticorps. Les maladies lymphoprolifératives des cellules T et B et les thymomes peuvent perturber la fonction régulatrice des cellules T et provoquer une production excessive d'auto-anticorps.

Certaines maladies hématologiques telles que la maladie de Hodgkin, les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), peuvent être issues d'une transformation maligne de cellules B auto-réactives ou perturber la régulation inhibitrice. Les AHAI dues aux médicaments représentent un autre groupe clinique important.

2. Etiopathogénie du processus auto-immun :

Les mécanismes qui sont à l'origine du déclenchement du processus auto-immun aboutissant au développement des auto-anticorps spécifiques des cibles cellulaires érythroïdes restent encore à découvrir. On tend à retenir plusieurs hypothèses étiopathogéniques [4.19]

2.1. Cellules B auto-réactives et lymphocytes T suppresseurs :

Les LB occupent une place dans le système immunitaire et dans la physiopathologie de la maladie, puisqu'elles sécrètent des AC. Ces cellules sont, capables d'influer sur la maladie selon des mécanismes dépendants des AC mais également selon d'autres mécanismes comme leur capacité de sécréter des cytokines ou de réguler d'autres cellules [20,21].

Les AC (IgG et IgM) ayant toutes les caractéristiques d'un auto-anticorps naturel (polyclonales, faible auto-affinité) peuvent devenir pathogènes, si l'expansion et l'activation des clones B qui les produisent n'est plus contrôlée, ou si les AC auto-réactifs « anergiques » ne sont plus inhibées dans leur expression à la périphérie [22] par les cellules T suppressives. Ce système, très bien conservé pendant l'évolution aurait pour rôle d'établir une première barrière de défense, en attendant que le système immunitaire produise des AC spécifiques [19,23]. L'activation de ces auto-anticorps serait favorisée par les auto-antigènes et les cellules TCD4⁺ auxiliaires. L'activation des auto-anticorps passe aussi par une perturbation du réseau idiotypique [24,25].

Le lymphocyte T (LT) régulateur CD4+CD25+ exerce son activité suppressive après reconnaissance par son TCR de l'Ag dont il est spécifique (fréquemment un auto-antigène), contrairement aux lymphocytes T (LT) effecteurs, les LT régulateurs ont un répertoire principalement auto-réactif et ne prolifèrent pas après stimulation par leur Ag spécifique [19,26]. Une fois activés, ils inhibent la prolifération de LT effecteurs dans leur environnement immédiat, et ce que la spécificité antigénique de ces LT effecteurs soit ou non la même que celle du LT régulateur. Cet effet suppresseur régulateur s'exerce à la fois sur les LT CD4+ et les LT CD8+, y compris après stimulation allo-génique [19,26].

Les LT régulateurs se maintiennent en périphérie tout au long de la vie où ils représentent 4 à 10 % des LT CD4+ [26]. Ce maintien requiert une stimulation antigénique permanente [26]. Il implique les LB, qui pourraient interagir avec les LT régulateurs.

Le rôle d'un déficit fonctionnel ou quantitatif de LT suppresseurs est supputé par la constatation chez l'homme d'AHAI au cours du Lupus systémique. Certains médicaments, comme l'alpha-méthyl dopa, qui inhibent les LT suppresseurs peuvent également déclencher une AHAH. Le déficit de l'activité T suppressive peut entraîner une activation polyclonale des LB expliquant ainsi la multiplicité des auto-anticorps parfois retrouvés dans la maladie. Cette activation polyclonale peut être liée directement à une cause externe comme le virus d'Epstein-Barr.

L'AHAI pourrait être secondaire à une activation des cellules auto-réactives qui existent à l'état normal mais de manière infra-clinique et non pathogène, comme en témoigne la présence d'auto-anticorps naturels de concentration basse reconnaissant des auto-antigènes érythrocytaires de haute fréquence. Ces auto-anticorps sont le plus souvent de classe IgM, la stimulation des LB auto-réactifs pourrait provoquer leur maturation isotypique normalement inhibée et conduire à la production d'auto-anticorps IgG ou IgA à concentration élevée et plus affines pour l'Ag. L'agent initial déclenchant cette activation est inconnu dans les formes idiopathiques, il peut être représenté par un agent infectieux, toxique ou médicamenteux dans les formes secondaires.

2.2. Clonalité :

Les auto-anticorps froids de la maladie des agglutinines « froides » sont monoclonaux, sans pour autant signer la nature maligne de la prolifération clonale B. Ces clones T CD5 + sont le reflet d'une dysrégulation immunitaire qui peut conduire à la longue, dans certains cas, à un lymphome malin [4].

Dans les formes « mixtes », les auto-anticorps IgM et IgG reconnaissent des cibles antigéniques différentes et sans rapport l'une avec l'autre. Il ne s'agit donc pas en l'occurrence d'une maturation isotypique de l'IgM vers l'IgG, mais d'une stimulation polyclonale [4].

Dans les AHAI observées au cours de la LLC, qui est une prolifération monoclonale de LB CD5, les auto-anticorps sont des IgG polyclonales réagissant avec des Ag du système Rh. Ces IgG sont produites par des LB, sans rapport avec le clone malin, considérés comme résultant de la dysrégulation immunitaire caractéristique de la maladie [4].

2.3. Motifs antigéniques :

On a invoqué, dans certains cas d'AHAI aiguës post-infectieuses, le rôle éventuel de motifs antigéniques proches voire identiques entre l'agent infectieux et certaines cibles antigéniques du GR comme les Ag I, i ou P communs à des virus, des mycoplasmes ou des bactéries comme les klebsielles. La rencontre entre l'agent pathogène et le système immunitaire pourrait entraîner une dysrégulation du réseau idiotypique favorisant des clones autogènes [4].

On pourrait imaginer que les cellules T ou B auto-réactives pathogènes émergent par activation polyclonale non spécifique des cellules T ou B auto-réactives physiologiques. Le rôle d'une telle activation polyclonale a été démontré dans de rares cas (certaines formes de lupus) mais, dans la majorité des cas, l'Ag cible est apparemment nécessaire à l'expression des clones auto-réactifs pathogènes. Cette théorie démontrant que certains organes sont préférentiellement touchés a été à la base des concepts immunologique [22], qui est un groupe d'auto-antigènes, capables d'induire une réaction auto-immune active et pathologique. La différence entre ces homonculus et les autres molécules de taille comparable reste à déterminer. Il a été suggéré d'une part, que ces homonculus sont des auto-antigènes n'ayant

pas donné lieu à une forte sélection négative dans le thymus; d'autre part, ces auto-antigènes peuvent avoir été présentés par des modalités différentes de celles qui conduisent à la tolérance.

Une réponse immunitaire à un auto-antigène pourrait aussi survenir si l'auto-antigène se trouve modifié (effets médicamenteux) et s'il existe des homologies structurales entre les Ag du soi et les Ag étrangers (polyarthrite d'origine auto-immune induite par une infection streptococcique).

2.4. Facteurs génétiques :

L'existence de formes familiales a suggéré depuis longtemps l'intervention de facteurs génétiques. L'enquête familiale permet de trouver, dans un certain nombre de cas, l'existence parmi les membres de la famille d'autres manifestations immunologiques. Certaines séries font état de 20 %, d'autres de 40 % d'anomalies immunitaires dans la famille des malades atteints d'AHAI [4].

Le clustering familial des MAI pourrait s'expliquer par un gène de susceptibilité partagé par les membres de la famille atteints, ce qui n'exclut pas le rôle de facteurs de l'environnement. Les individus qui portent les allèles de susceptibilité, généralement sur plusieurs locus ont un risque élevé de développer une MAI. On commence à connaître certaines mutations situées dans le complexe majeur d'histocompatibilité(CMH) responsables de la susceptibilité à certaines MAI (maladie coeliaque, polyarthrite rhumatoïde, diabète type I). Il s'agit de variations de l'exon 2 de gènes du CMH de classe II HLA-DQB1 et HLA-DRB1 [4].

L'exon 2 code des acides aminés polymorphiques contribuant à la présentation de l'Ag, déterminant la fixation du peptide et la reconnaissance par les LT. L'interaction entre le peptide auto-antigène, le récepteur T et le CMH est le passage obligé de l'auto-immunité. Mais les peptides responsables de cette auto-immunité dans les AHAI sont pour l'heure inconnus. Le CMH classe III joue également un rôle primordial dans l'auto-immunité puisque les mutations dans les gènes du C C4A et C2 contribuent à l'éclosion du Lupus [4].

E. Classification:

En raison de la grande variabilité des AHAI, il est habituel de les classer selon trois axes :

1. Classification immunologique:

Elle est plus fondée sur l'activité thermique de l'auto-anticorps en cause que sur sa classe immunochimique. On distingue donc les AHAI «chaudes» (AHAIC) et les AHAI « froides » dites aussi «cryopathiques». Cette distinction revêt autant un intérêt clinique que biologique. Chacune de ces deux grandes variétés possède un tableau clinique et un traitement qui leur sont propres [2,4, 27].

1.1. AHAI à auto-anticorps chauds :

Les auto-anticorps « chauds » sont le plus souvent d'isotype IgG, non agglutinants, ils exercent leur activité hémolytique maximale, à des températures (« optimum thermique ») comprises entre 35 et 40 °C et sont dirigés contre un ou plusieurs Ag du système Rh [28,29](seules les hématies n'exprimant pas le complexe Rh sont négatives dans le test de Coombs). Certains AC IgG reconnaissent des Ag parfaitement identifiés du locus Rh (e, c, E, C)[4, 30].

Dans les AHAIC, qui représentent 60–80% de l'ensemble des AHAI [29], l'hémolyse est intra-tissulaire et de siège principalement splénique (figure 1). Dans la moitié des cas, elles peuvent être déclenchées par certaines maladies (syndrome lymphoprolifératif, tumeur ovarienne, MAI) ou par certains médicaments (alpha-méthyl L-dopa). On parle alors d'AHAI « secondaires ».

1.2. AHAI à auto-anticorps froids :

Les auto-anticorps « froids », actifs à basse températures inférieures à 30°C (optimum thermique 4°) encore appelés « agglutinines froides » (AF), sont presque toujours de type IgM et entraînent la lyse des hématies par le biais d'une activation du C (figure 2). Au sein des AHAI à anticorps « froids », on distingue :

- ✓ Les formes aiguës transitoires post-infectieuses (infection à *Mycoplasma pneumoniae*....).
- ✓ La forme chronique appelée « maladie chronique des agglutinines froides » (MCAF), qui représente 10–20% des AHAI de l'adulte [29]. Bien qu'habituellement classée dans les AHAI, la MCAF s'en distingue nettement par ses caractéristiques et ses modalités thérapeutiques [30]. Elle s'apparente, en effet, le plus souvent à une hémopathie lymphoïde B de bas grade à type essentiellement de lymphome lymphoplasmocytaire et s'associe dans la majorité des cas à la présence d'une IgM kappa monoclonale [2,30].
- ✓ Hémoglobinurie Paroxystique à Figure (HPF) qui est exceptionnelle chez l'adulte [27, 28,31]. Elle est due à un auto-anticorps de type IgG qui fixe le C à froid (<15 °C) et entraîne une hémolyse à chaud (>30°C). Elle est le plus souvent d'origine post-infectieuse et se manifeste par une hémolyse aiguë intra-vasculaire [28].

1.3. Les formes rares d'AHAI :

Un certain nombre d'exceptions contrecarrent cette classification immunologique :

- ✓ Les auto-anticorps « chauds » de nature IgA qui peuvent être responsables du même tableau clinique que celui des AHAIc à IgG [28, 31,33].
- ✓ Les rares AF de nature IgA n'activent pas le C et ne sont pas responsables d'hémolyse, mais seulement de manifestations périphériques cutanées déclenchées par le froid [34].
- ✓ La variété la plus redoutable, mais heureusement très rare, est l'AHAI à IgM « chaudes ». L'auto-anticorps IgM a une large amplitude thermique et agglutine les hématies à 37°C [28,24].
- ✓ Il existe des variétés « mixtes » résultant de la présence simultanée d'auto-anticorps « chauds » IgG et d'auto-anticorps « froids » IgM.

TABLEAU I: caractéristiques principales des anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) selon le type considéré [2]

Type d'AHA	Terrain /clinique	Formes secondaires	Classe d'ig	Optimum thermique °C	Spécificité du TDA	Eluat	Spécificité de l'AC
AHA à autoanticorps chauds	Adulte > Enfant Hémolyse extravasculaire Mode d'installation subaigue	50 % des cas	IgG>>IgA,IgM	37	IgG±C3d	IgG	Pan-spécifique (anti-rhésus)
MCAF	>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>i>>p
AHA à auto-anticorps « froids » transitoires	Enfant, adulte Jeune Hémolyse Intra-vasculaire	Infections (mycoplasme, EBV...)	IgM polyclonale AF>1/64	4	C3	Négatif	I>i
Hémoglobinurie Paroxystique « à Frigore »	Exceptionnelle chez l'adulte Hémolyse aiguë intra-vasculaire	Infections (mycoplasme, syphilis, virus)	IgG (hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner)	>30	C3	Négatif	P+C (hémolysine biphasique)
AHA « mixte »	Adulte	LNH	IgG, IgM±AF - 1/500	4- 37	IgG±C3	IgG	Pan-spécifique

TDA :test direct à l'antiglobuline ;MCAF :maladies chroniques des agglutinines froides ;AF : agglutinines froides ;LNH :lymphome non hodgkinien ;EBV :epstein- barrvirus ;Ig :immunoglobulines ;I,i,P :motifs antigéniques

2. Classification étiologique :

Selon le contexte dans lequel survient l'AHAI, on distingue les formes associées à une maladie sous-jacente ou déclenchée par un agent étiologique, et les formes « idiopathiques » où l'AHAI constitue la manifestation unique de la maladie.

3. Classification évolutive :

On distingue enfin les formes aiguës et les formes chroniques [4,28] :

3.1. Les formes aiguës :

Elles débutent brusquement et se traduisent généralement par un tableau d'hémolyse intra-vasculaire dont la sévérité peut mettre en jeu le pronostic vital, mais elles sont heureusement transitoires, évoluant en quelques semaines vers la guérison définitive. Elles peuvent cependant rechuter sous le même aspect et préluder à une forme chronique à poussées récidivantes.

3.2. Les formes chroniques :

Elles durent, par définition, plusieurs mois et en général plusieurs années, répondant plus ou moins complètement aux traitements. L'hémolyse persiste souvent compensée, intermittente ou continue de faible intensité. Ces formes chroniques se soldent rarement par une guérison définitive, tant que le processus responsable des phénomènes d'auto-immunité n'a pas été supprimé.

F. Diagnostic positif :

1. Clinique :

Établir un diagnostic d'AHAI ne pose habituellement guère de problème. C'est le diagnostic d'une anémie, découverte le plus souvent devant un tableau insidieux non spécifique fait du cortège plus ou moins marqué des signes fonctionnels de l'anémie, parfois devant un tableau plus spécifique de crise aiguë. Il importe de distinguer, au plan clinique les AHAI chaudes des AHAI froides. Leur symptomatologie est différente [1] :

1.1. Les AHAI à autoanticorps chauds :

Le tableau clinique est très variable, allant de la forme aiguë de révélation brutale et intense à la forme chronique de développement lent et de découverte tardive [35].

a. Formes aiguës :

L'anémie s'installe en quelques jours accompagnée de fièvre, de diarrhée, parfois de vomissements qui peuvent passer pour un syndrome infectieux. La brutalité du début peut même se traduire par un véritable choc hypovolémique. Les urines noires et la pâleur doivent d'emblée attirer l'attention. L'ictère ne s'installera qu'en second lieu.

b. Formes chroniques et subaiguës :

Elles se caractérisent par un début plus progressif, le tableau est dominé par les signes fonctionnels d'anémie : fatigue, céphalées, apparition d'une dyspnée d'effort, de palpitations. Les signes cliniques dépendent certes de l'intensité de l'anémie, mais beaucoup plus de l'âge des patients. Une douleur d'angine de poitrine, une phlébite des membres inférieurs, une fièvre inexpiquée, l'installation d'une insuffisance cardiaque peut amener à découvrir la maladie. Il n'est pas rare que la maladie soit découverte après un événement déclenchant favorisant une poussée hémolytique sur une hémolyse chronique passée inaperçue jusqu'ici : épisode infectieux, traumatisme, intervention chirurgicale, grossesse, grande émotion.

Dans les formes idiopathiques, l'examen clinique est souvent négatif. En dehors de la pâleur et de l'ictère, qui ne se voient que dans 20 %des cas, on peut observer une splénomégalie (SMG) (50 %des cas) souvent associée à une hépatomégalie. On peut même percevoir des petits ganglions disséminés dans les aires ganglionnaires [4]. En revanche, de volumineuses adénopathies, une SMG manifestement tumorale sont plutôt l'apanage des formes secondaires, qu'il faut rechercher de principe. Une lithiase biliaire n'est pas rare, souvent asymptomatique. Dans les formes secondaires, les signes d'anémie hémolytique se superposent à ceux de la maladie associée.

1.2. Les AHAI à auto-anticorps « froids » :

a. Formes aiguës :

Ces formes s'observent surtout chez les petits enfants de moins de 5 ans, survenant après une infection virale ou une pneumopathie atypique. Le début est brutal, l'anémie est sévère [36]. Certains signes peuvent égarer le diagnostic comme l'agitation ou au contraire la prostration, les douleurs abdominales, l'état de choc. Les urines foncées, l'ictère discret ou de survenue retardée orientent le diagnostic vers l'hémolyse [28].

b. Maladie chronique des agglutinines « froides » :

La MCAF est une forme chronique de la maladie essentiellement observée chez le sujet âgé de plus de 50 ans avec un pic de fréquence autour de 70 ans. Les symptômes qui doivent faire conduire au diagnostic sont l'acrocyanose déclenchée par le froid, touchant les doigts, les orteils, les lobes des oreilles et le bout du nez. Typiquement, les doigts trempés dans l'eau froide deviennent froids, violacés, raides, engourdis et parfois légèrement douloureux. Ces signes sont différents de ceux du syndrome de Raynaud avec lequel on les confond parfois. Ils sont rapidement réversibles avec le réchauffement. En période d'été, ces manifestations sont plus rares. Il est plus rare d'observer des gangrènes des extrémités notamment des orteils, des ulcérations des oreilles ou des ulcères suintants de la peau. Le froid déclenche aussi, chez ces patients, des poussées d'hémoglobinurie qui se traduisent par des urines noires ou rouge porto, mais ce symptôme n'est pas constant [28].

Les signes d'anémie sont plus variables, se manifestant surtout en hiver sur un fond d'hémolyse chronique. Parmi les AHAI à auto-anticorps froids, la fréquence des formes idiopathiques ou maladie MCAF est aussi de 45% comme dans les AHAIc [7].



Figure 8 : Syndrome des agglutinines froides.

1.3. Formes mixtes [28] :

Dans ces formes comportant à la fois des auto-anticorps « chauds » et des AF à large amplitude thermique, le tableau clinique est souvent celui d'une anémie hémolytique sévère [4]. Malgré la présence d'AF, c'est le tableau d'anémie qui prédomine et non celui des manifestations liées au froid.

2. Paraclinique :

2.1. Diagnostic hématologique :

a. Hémogramme : [1.2]

a.1.Hématies :

L'hémogramme montre une anémie d'intensité très variable, le taux d'hémoglobine est de 3 à 10g/dl, normochrome, normocytaire ou macrocytaire témoignant de l'hyperérythrocytose.

L'étude de la morphologie des hématies par l'analyse du frottis sanguin est une étape capitale du diagnostic puisqu'elle permet d'éliminer un certain nombre d'anémies hémolytiques corpusculaires ou extra-corpusculaires non immunologiques [3]. Dans les AHAic, le frottis montre classiquement une anisocytose et une polychromatophilie liée à l'augmentation des réticulocytes, fréquemment associée à la présence de nombreux sphérocytes (figure 9), du fait de la déformation et de la phagocytose incomplète in vitro des hématies sensibilisées par les auto-anticorps [37]. En présence d'AF, l'auto-agglutination des hématies est régulièrement observée à température ambiante (figure 10). Enfin l'absence ou la présence en faible nombre de schizocytes est un élément déterminant pour éliminer une microangiopathie thrombotique.

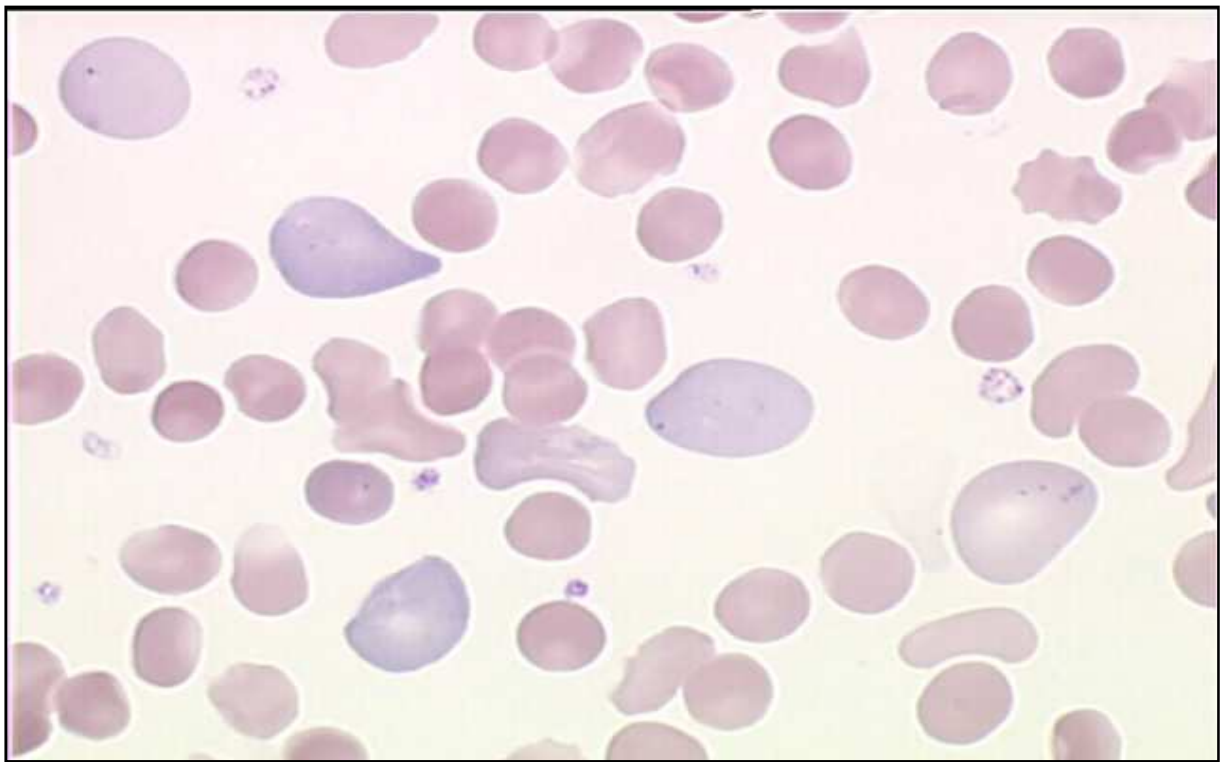


Figure 9: Frottis du sang périphérique avec des microsphérocytes.

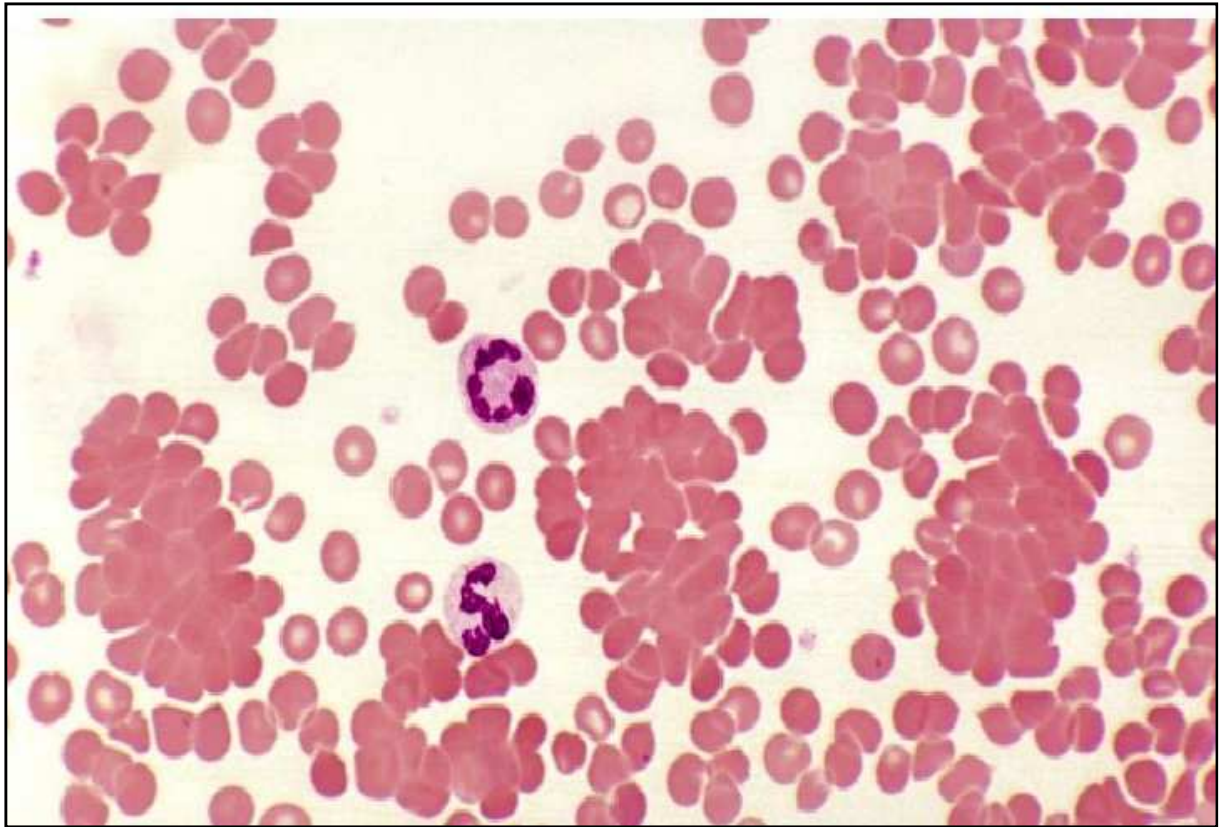


Figure 10 : Agglutination des hématies en présence d'agglutinines froides.

a.2. Leucocytes :

Les leucocytes sont généralement normaux mais quelque fois on peut avoir une hyperleucocytose modérée. Rarement, on trouve un tableau de réaction leucémoïde dans les formes d'hémolyse suraiguë.

a.3. Plaquettes :

Les plaquettes restent également dans les limites de la normale, mais dans certains cas, on peut noter une thrombopénie à caractère auto-immun, réalisant alors le syndrome d'Evans.

a.4. Réticulocytes :

La réticulocytose est très franchement élevée entre 150 000 et 800 000/mm³. Elle peut être retardée voire absente dans certaines formes cliniques où il existe une destruction

simultanée des globules rouges et des érythroblastes, la moelle étant alors le siège d'une érythropoïèse inefficace.

Un nombre normal, voire abaissé de réticulocytes peut néanmoins s'observer, dans 10 à 20 % des cas d'AHAI [37] :

- ❖ au stade tout initial de l'AHAI, l'hyper-réticulocytose pouvant être retardée de quelques jours ;
- ❖ lorsque les auto-anticorps sont dirigés contre des Ag communs aux érythrocytes matures et aux réticulocytes et/ou aux érythroblastes ;
- ❖ en cas de carence en folates associée ;

b. Myélogramme :

Il est très rarement appliqué. Il n'est indiqué qu'en cas de doute sur la réalité de l'hémolyse ou lorsqu'on recherche une hémopathie lymphoïde sous-jacente avec infiltration médullaire.

2.2. Diagnostic biochimique :

Il s'agit des stigmates qui témoignent de la destruction des hématies :

-L'haptoglobine libre est effondrée même en dehors de l'hémolyse intra vasculaire, signe extrêmement sensible pour la détection de l'hémolyse [1].

-L'élévation de lactate déshydrogénase (LDH), dont le dosage peut être utilisé comme marqueur quantitatif d'hémolyse au cours du suivi des AHAI.

- Parfois une augmentation de la bilirubine non conjuguée et de l'urobilirubine dans les urines.

-En cas d'hémolyse intra-vasculaire, en plus des anomalies sus-citées, la présence d'Hgb libre plasmatique, d'une hémoglobinurie et/ou d'une hémosidérinurie est classique [37].

-Enfin, même si ce paramètre n'est pas habituellement utilisé dans ce contexte, l'Hgb glyquée est également diminuée en cas d'hémolyse et son taux est un reflet indirect de l'intensité de l'hémolyse dans les quatre à huit semaines précédant le dosage [29].

2.3. Diagnostic immuno-hématologique :

La preuve de la nature auto-immune des AHAI repose sur le test de Coombs direct, sur le test d'élution-fixation et sur l'identification et le titrage des auto-anticorps sériques.

a. Test de Coombs direct :

a.1. Principe et technique [31,38] :

Le principe de ce test, dont la mise au point initiale par ROBERT COOMBS remonte à 1945 [39] repose sur la mise en évidence in vitro d'une agglutination des GR autologues recouverts d'auto- ou d'allo-anticorps (Ig) et/ou de C (GR« sensibilisés »). Il s'agit le plus souvent d'auto-anticorps caractéristiques des AHAI.

Les réactifs utilisés sont des anti-globulines dites polyspécifiques contenant des AC dirigés contre les différentes classes d'Ig humaines et les fractions du C (deux anti-globulines polyvalentes sont la plupart du temps utilisées car la qualité de ces réactifs est variable); une anti-globuline dirigée contre les immunoglobulines IgG humaines, caractéristiques des AHAI-auto-anticorps chauds et une anti-globuline reconnaissant les fractions du C, notamment C3d, C3b, C4d. Les autres réactifs ne sont utilisés que dans des situations rares (anti-globuline réagissant avec les IgM ou les IgA, rarement en cause dans les hémolyses auto-immunes).



Figure 11 : Réactif de coombs polyspécifique.

La seule présence d'Ig et/ou de C fixés à la membrane des GR est insuffisante pour provoquer leur agglutination spontanée in vitro. C'est pourquoi le test de Coombs comprendrait

dans sa description initiale trois étapes essentielles dont découle le Test direct à l'antiglobuline (TDA):

- Étape de lavage préalable des GR afin de les séparer des protéines plasmatiques.
- Remise en suspension des GR sensibilisés dans une solution saline dépourvue d'AC.
- Adjonction d'un sérum contenant des anti-globulines humaines polyspécifiques (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-C3) d'origine animale (sérum de lapin préalablement immunisé par une Ig humaine) entraînant la formation « des ponts » et l'agglutination des GR sensibilisés se fait sur plaque ou en tube (figure12).

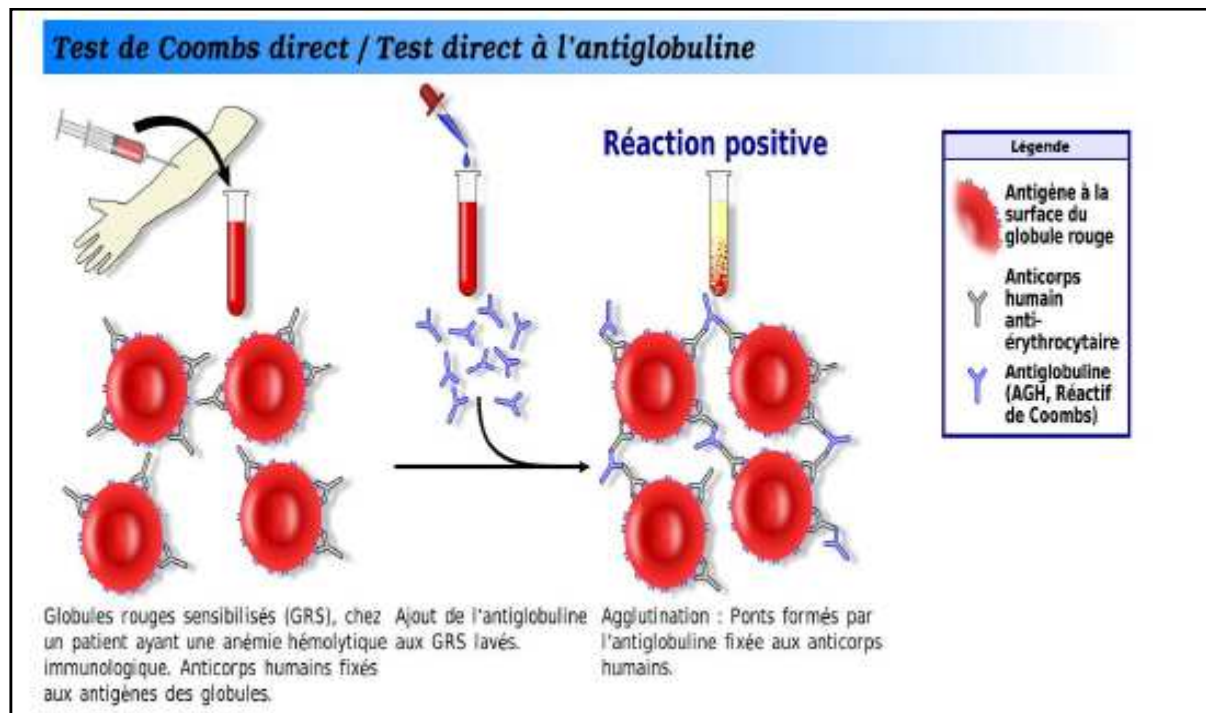


Figure 12: Test direct à l'anti-globuline.

Actuellement, le test de Coombs direct fait appel à des AC monoclonaux anti-globulines humaines (figure13) et la technique classique en tube est le plus souvent remplacée

par une technique en gel. En effet, la technique de gel filtration évite les lavages trop agressifs pouvant éluer les auto-anticorps de faible affinité (figure14).



Figure 13 : Réactif de coombs monospécifique .

Il convient d'utiliser :

- des antiglobulines anti-IgG, IgM et IgA ;
- des anticorps contre les fractions du complément C3d et C3c.

Ainsi, les anémies hémolytiques auto-immunes à test de Coombs négatif sont devenues rares avec la technologie en gel [40].

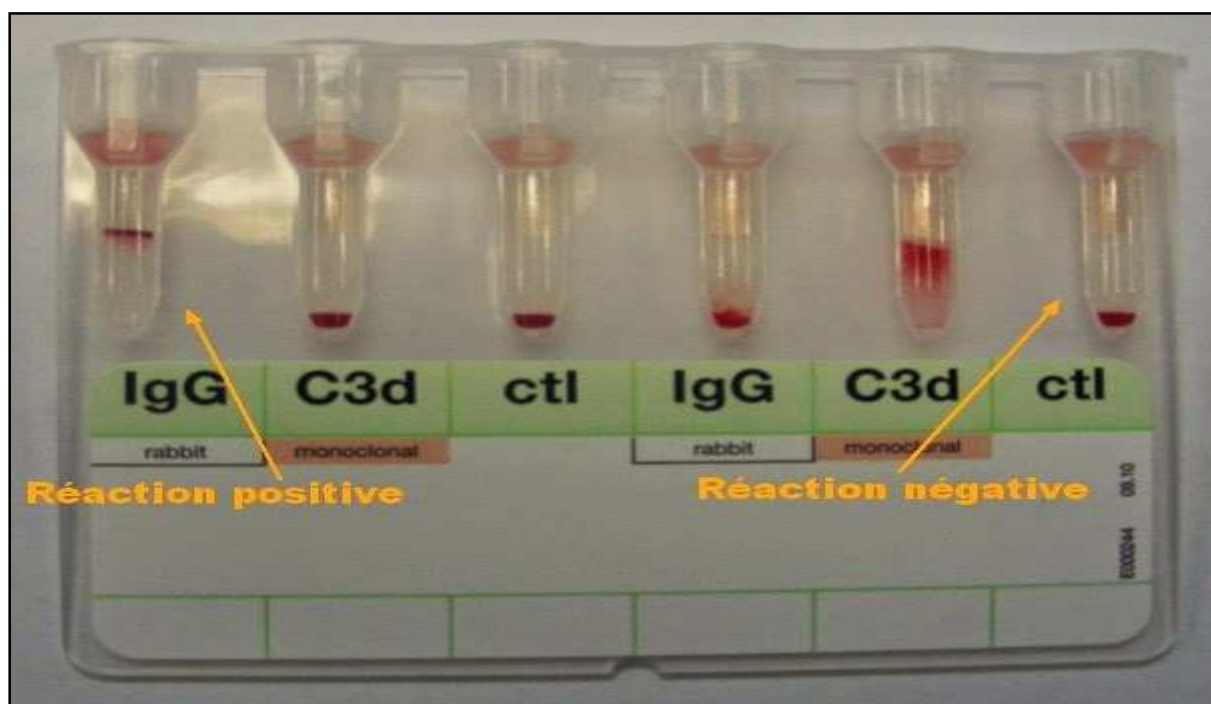


Figure 14: Technique de gel de filtration.

Il faut souligner que la présence d'IgM à la surface des hématies ne peut pas, en règle générale, être démontrée de façon directe. Les IgM étant le plus souvent spontanément éluées de la surface de GR in vitro.

Le TDA est un test semi-quantitatif dont la positivité traduit la présence d'un nombre variable d'AC (auto- ou allo-anticorps) et/ou de C (C3) fixés à la surface des GR du patient. Lorsque le TDA est positif, il convient d'une part de préciser sa spécificité (IgG et/ou C3, IgA) et d'autre part d'apprécier l'intensité de l'agglutination.

Lors d'une hémolyse chronique, en l'absence de signes d'orientation, le bilan minimal, avant de porter un diagnostic d'AHAI idiopathique, doit comporter une recherche d'AC antinucléaires (surtout chez la femme jeune), une électrophorèse des protéines sériques et une tomodensitométrie thoraco-abdominale.

En revanche, la rentabilité de la biopsie ostéomédullaire de principe, en l'absence de tout signe d'appel clinique ou biologique, paraît faible. En dehors de ces situations, la constatation d'une AHAI au cours d'une pathologie déjà identifiée va faire discuter les éventuels liens entre les deux affections [1].

a.2. Sensibilité et limites : [2,41]

Le test est hautement sensible (sensibilité 95 %) pour le diagnostic d'AHAI, il n'est pas d'une très bonne spécificité puisque sa valeur prédictive positive (en faveur du mécanisme immunologique de l'anémie) est de 83 % chez un patient ayant une anémie hémolytique [28].

Il connaît cependant certaines limites :

✓ Faux positifs :

- La positivité du test de Coombs peut s'observer en dehors d'une hémolyse auto-immune, particulièrement après transfusion sanguine, à la suite d'injection de produits thérapeutiques d'origine humaine (Ig IV) ou animale (sérum anti lymphocytaire).
- Il est exceptionnel d'observer un test de Coombs positif en l'absence d'hémolyse auto-immune bien que la présence d'IgG ou de certaines fractions du C ait pu être décrite chez les sujets normaux.

- Un test de Coombs direct positif ne signifie pas obligatoirement AHAI (nombreux faux positifs), mais peut notamment s'observer en cas d'adsorption non spécifique d'Ig dans diverses circonstances (hypergammaglobulinémie polyclonale, autre MAI, suites de l'administration d'Ig polyvalentes, myélome...) ou encore en cas d'anémie hémolytique de mécanisme immunologique induite par un médicament [28,42].

✓ **Faux négatifs :**

A l'inverse, le TDA peut être faussement négatif dans d'authentiques AHAI (~ 5 % des AHAI) :

- Lorsque les auto-anticorps sont présents en quantité trop faible (< 150-200 par GR) ;
- Lorsque l'affinité de l'auto-anticorps est faible et que celui-ci est éliminé lors du lavage des GR ;
- En raison d'un problème et/ou d'une erreur technique : lavage insuffisant des GR, test réalisé sur échantillon de sang non fraîchement prélevé (qui peut induire surtout une fixation isolée de C3);
- Lorsqu'il s'agit d'un AC de type IgA, ce qui est le cas dans environ 2 à 3 % des AHAI [28-37]. Ce qui explique la nécessité de demander systématiquement un TDA avec une anti-globuline anti-IgA lorsque le test est négatif en IgG et C3 [43].

Le diagnostic d'AHAI à TDA négatif stricto sensu ne peut donc être retenu qu'après avoir exclu les autres causes d'anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises, pouvant se révéler à l'âge adulte et doit être remis en question en l'absence de réponse à une corticothérapie « d'épreuve » [28,37].

b. Cytométrie en flux :

La cytométrie en flux appliquée au TCD (FC-TCD) est une technique quantitative qui permet d'apprécier la quantité d'Ac ainsi que les fractions du complément à la surface du globule rouge. Elle présente une sensibilité très élevée (30 à 40 AAc/GR). En effet, elle permet de détecter des AAc à la surface des GR des patients atteints d'AHAI ayant un TCD négatif.

c. Test de Coombs indirect :

Il permet, de confirmer la présence d'un auto-anticorps dans le sérum, de préciser la nature de l'AC en cause (IgM ou IgG) (figure 15), d'analyser l'optimum thermique de l'AC, d'étudier la spécificité de l'auto-anticorps, de rechercher la présence de l'hémolysine, d'apprécier le titre de l'auto-anticorps dans le temps et d'en suivre l'évolution sous traitement. L'absence d'auto-anticorps sérique ne permet pas d'écarter la nature auto-immune d'une hémolyse. Les AF sont recherchées par une réaction d'agglutination en tube à 4°C.

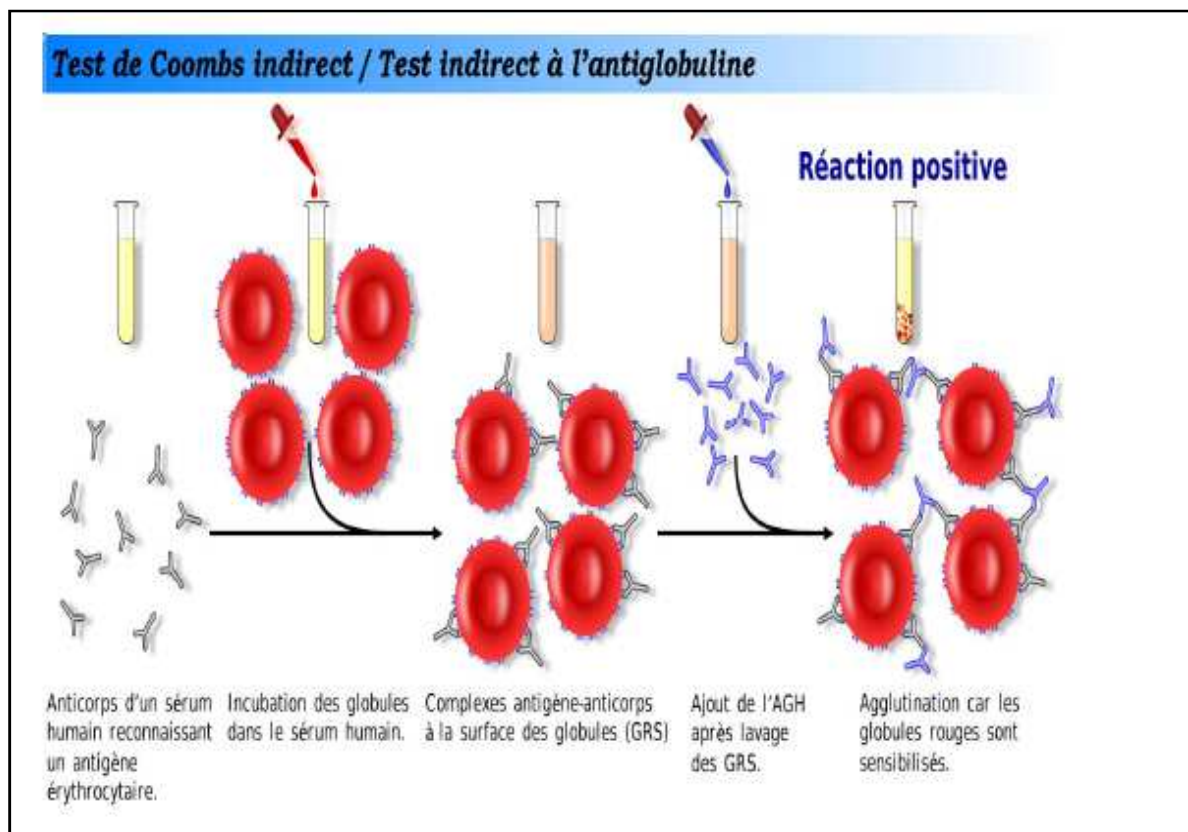


Figure 15 : Test de Coombs indirect.

d. Test d'élution et spécificité des auto-anticorps :

L'élution a pour but de détacher de la surface des hématies les AC fixés afin de permettre d'étudier leur spécificité. Elle permet de définir la spécificité de l'auto-anticorps. Réalisé par des méthodes physiques ou chimiques (la chaleur ou l'éther), l'élution permet en

effet de recueillir le ou les AC et de les confronter à un panel d'hématies humaines exceptionnel, dépourvues d'Ag publics et dans certains cas des hématies animales [4].

Le principe consiste à mettre dans un tube à essai des GR (et leur auto-anticorps) qui seront chauffés à 56°C ou mis dans l'éther. Il en résulte un surnageant ou éluat (auto-anticorps libres). L'analyse de cet éluat permet de connaître la spécificité de l'auto-anticorps.

Dans la grande majorité des cas en pratique courante, le test d'élution n'est pas indispensable au diagnostic d'AHAI. Il peut être néanmoins utile dans un contexte d'hémolyse post- transfusionnelle pour distinguer un auto-anticorps d'un allo-anticorps, ou encore dans les rares cas d'hémolyse induite par un médicament [44].

G. Diagnostic étiologique :

Les AHAI peuvent être primitives dues à la présence d'auto-anticorps à forte affinité via des hématies, ou secondaires à plusieurs pathologies telles que les désordres lymphoprolifératifs, d'autres MAI, les tumeurs, les désordres d'immunodéficience, les infections [45]. Les désordres lymphoprolifératifs sont les plus fréquents des formes associées, avoisinant les 50% des cas. Actuellement, les formes secondaires ou associées sont devenues prépondérantes entre 60 et 80% selon les séries [4,30]. Ces considérations incitent à rechercher de manière systématique une pathologie sous-jacente dont l'AHAI serait, pour ainsi dire, une maladie secondaire (tableauII).

1. Maladies auto-immunes associées :

a. Lupus Erythémateux Systémique (LES) :

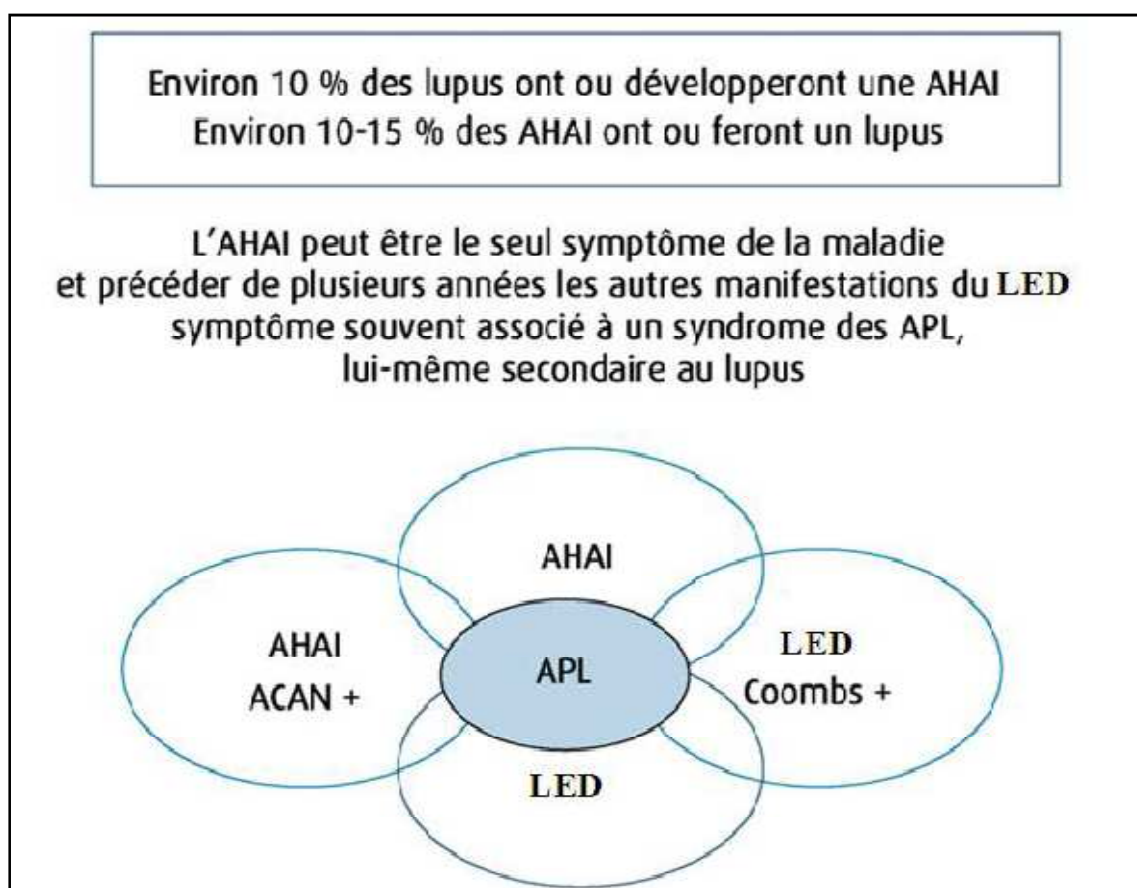
Le LES est une maladie inflammatoire d'origine auto-immune au polymorphisme systémique en rapport avec la production d'auto-anticorps dirigés contre certains composants du noyau. C'est le prototype des MAI non spécifiques d'organes.

Il n'est pas rare d'observer un test de Coombs positif au cours du LES. En fait, ce test n'est pas synonyme d'AHAI. Dans la majorité des cas, il est souvent lié à la présence de complexes immuns fixés sur le récepteur C3b des GR donnant un test de Coombs C isolé [9]. La cause de l'anémie du LES est multifactorielle ; elle est beaucoup plus souvent de

mécanisme inflammatoire qu'auto-immun, même si le test de Coombs direct est souvent positif, une hémolyse avérée n'est observée que dans moins de 10% des cas de LES [46,47].

Une anémie hémolytique apparemment idiopathique peut précéder de plusieurs années l'apparition de signes de lupus, et en faire un mode de révélation de la maladie. Le plus souvent, l'anémie survient au cours de l'évolution d'un lupus connu. Il semble bien exister un véritable spectre d'affections entre le lupus et l'AHAI, centré peut-être par les AC antiphospholipides (APL).

Les apports de différents travaux récents mettent en exergue le rôle de « dénominateur commun » que pourraient jouer les APL, qui peuvent être retrouvés au cours de chacune des extrémités du spectre de l'AHAI, du lupus ou de leur association (figure 16) [1].



ACAN : anticorps antinucléaires ; AHAI : anémie hémolytique auto immune ; APL : anticorps antiphospholipides ; LED : lupus érythémateux aigu disséminé.

Figure 16: AHAI et LES [1].

b. Syndrome d'Evans :

Le syndrome d'Evans se définit stricto sensu par la survenue, simultanée ou décalée dans le temps, d'une thrombopénie auto-immune (TAI) et d'une AHAI et/ou d'une neutropénie auto-immune [35]. Il s'agit d'une association particulièrement rare dont l'incidence et la prévalence exactes ne sont pas connues (représente environ 0,3 à 2 % des TAI/AHAi de l'adulte). Comme les AHAIc, le pronostic de cette maladie avec double auto-immunisation GR et plaquette est plus grave que chacune des cytopénies isolée [2,48,49].

Le syndrome d'Evans peut survenir à tout âge, de façon isolée ou en association à une autre MAI, un déficit immunitaire de type commun variable [50] ou encore un lymphome non hodgkinien [51]. En dehors des défauts d'apoptose dépendante de Fas chez les enfants atteints d'un syndrome des antiphospholipides [52], la physiopathologie du syndrome d'Evans « idiopathique » est en grande partie méconnue.

c. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

Le SAPL associe en effet des thromboses artérielles et/ou veineuses, des manifestations obstétricales (avortements ou des pertes fœtales répétées) à la présence d'AC dirigés contre les phospholipides membranaires dont les plus spécifiques sont les anticardiolipines et les anti-B2GP1. Il a été suggéré que les APL pouvaient jouer un rôle direct dans le mécanisme de l'hémolyse immune [53].

d. Anémie de Biermer :

La maladie de Biermer est une gastrite atrophique auto-immune à l'origine d'une carence en vitamine B12 ou d'une atrophie de la muqueuse gastrique. Cette atrophie, associée à une achlorhydrie, est apparemment d'origine auto-immune. Les AC anti-estomac sont de deux types :

- ❖ Les AC dirigés contre les cellules pariétales de l'estomac.
- ❖ Les AC dirigés contre le facteur intrinsèque, qui est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac, permettant l'absorption de la vitamine B12 au niveau intestinal.

L'association de la maladie de Biermer à d'autres MAI est fréquente, mais son association à une AHAI est très rare, mais faisant discuter l'hypothèse d'un désordre immunitaire commun aux deux types d'affection. Le diagnostic de cette association peut être difficile sachant qu'un test de Coombs direct peut être positif, dans l'anémie pernicieuse non traitée. Cet auto-anticorps le plus souvent passager, ne semble pas causer d'hémolyse, et disparaît habituellement après traitement par cobalamine. Lorsque l'AHAI précède l'anémie de Biermer, le diagnostic d'une macrocytose suggère en premier une carence par consommation excessive d'acide folique et de vitamine B12. Par contre, le diagnostic d'anémie de Biermer précède celui de l'AHAI, et il peut évoquer soit une infection virale asymptomatique ayant déclenché cette AHAI, soit un syndrome lymphoprolifératif ayant comme premier signe une AHAI. La thérapeutique se base sur les corticoïdes pouvant être efficaces dans les deux affections ou à de faibles doses de corticoïdes avec une dose mensuelle ou trimestrielle de vitamine B12 injectables [28,54 ,55].

e. Purpura thrombopénique auto-immun:

Le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) est la cause la plus fréquente des thrombopénies périphériques immunologiques. La thrombopénie résulte classiquement d'une destruction accélérée des plaquettes revêtues d'auto-anticorps par le système des phagocytes mononucléés, en particulier dans le foie et la rate [56,57].

La thrombopénie peut être transitoire, se corrigeant alors après un intervalle d'une à deux semaines, surtout chez l'enfant. Dans d'autres cas, le purpura thrombopénique est un élément d'une MAI (par exemple une AHAI, un LES) [58].

f. Polyarthrite rhumatoïde :

L'AHAI peut survenir aussi au cours d'une polyarthrite rhumatoïde et de la rectocolite hémorragique. L'association polyarthrite-hémolyse auto-immune est très rare et s'observe dans les proliférations à grands lymphocytes granuleux ou (large granular lymphocytes) [31].

g. Syndrome de Sjögren :

C'est une exocrinopathie d'origine auto-immune (principalement salivaire et lacrymale) dont le substratum anatomique est en rapport avec une épithélite auto-immune. Il existe deux formes de syndrome de Sjögren : la forme primitive isolée et la forme secondaire ou associée à une MAI telle que la polyarthrite rhumatoïde, le LES, l'AHAI [59] .

2. Hémopathies lymphoprolifératives associées :

a. La leucémie lymphoïde chronique :

Les MAI s'associant fréquemment à la leucémie lymphoïde chronique sont : l'AHAI, le purpura thrombopénique idiopathique, l'aplasie des GR. De toutes ces maladies, l'AHAI est l'une des formes compliquées de la LLC, mais sa pathogénie est loin d'être élucidée [60,61].

La LLC est l'hémopathie maligne pourvoyeuse très fréquemment des AHAI. Il a été démontré que 3 à 37% des patients atteints de LLC développaient une AHAI. Le mécanisme le plus connu est l'évolutivité même de la LLC permettant d'introduire des thérapeutiques comme les biothérapies [62].

b. Lymphome non hodgkinien (LNH) :

Au cours des LNH, la fréquence des AHAI est beaucoup plus faible (2 à 3%). L'évolution est plus parallèle à celle de la maladie que dans la LLC. Il s'agit généralement de lymphomes non hodgkiniens d'histologie diffuse [30,63].

c. Maladie de hodgkin :

Au cours de la maladie de hodgkin, l'incidence de l'AHAI est d'environ 1 à 3%. Il est probable qu'une partie des cas d'hémolyse auto-immune ou de test de Coombs direct positif, observés au cours de la maladie de hodgkin, correspondrait à des affections que l'on classerait actuellement dans le cadre des lymphoadénopathies angio-immunoblastiques [28,30].

d. Lymphodénopathies angio-immunoblastiques.

Une place particulière doit être faite aux lymphoadénopathies angio-immunoblastiques avec dystroprotéinémie, en effet dans cette dernière affection, qui correspond le plus souvent à une prolifération T monoclonale, les manifestations auto-immunes sont fréquentes. La positivité du test de Coombs est constatée dans environ la moitié des cas, l'anémie est hémolytique dans près d'un tiers des cas. Le diagnostic de cette affection est évoqué sur l'apparition d'un syndrome aigu fait de fièvre, frissons, adénopathies multiples d'apparition rapide voire explosive et hépato-splénomégalie [28].

3. Tumeurs associées :

Les AHAI associées à des cancers sont de description plus rare. Le traitement de ces anémies par corticothérapie est moins efficace que celui des AHAI idiopathiques. On retrouve plusieurs types de cancers associés à ce type d'anémie. Les premières descriptions concernent les kystes de l'ovaire et les thymomes [30,64,65].

a. kyste ovarien et AHAI :

Diverses tumeurs solides ont été rapportées associées à des hémolyses auto-immunes ; le lien le plus solide concerne les tumeurs de l'ovaire. L'association avec l'AHAI est rare dont la majorité chez l'adulte, le mécanisme physiologique est mal expliqué, la relation étiologique est démontrée par la guérison de l'AHAI après ablation du kyste par la chirurgie [65].

L'ablation d'un kyste ovarien entraîne régulièrement la rémission de l'AHAI, l'auto-anticorps disparaissant deux semaines à sept mois après l'acte chirurgical. L'AHAI comme manifestation d'un kyste ovarien reste toutefois un syndrome paranéoplasique rare de pathogenèse discutée. La réaction croisée entre le kyste et des Ag érythrocytaires et la production locale d'auto-anticorps par des LB intra-kystiques est l'hypothèse actuellement retenue mais reste discutée [65].

b. Thymome et AHAI :

L'association AHAI et thymome est également décrite. La thymectomie améliore les manifestations hématologiques avec disparition de l'hémolyse et des auto-anticorps induisant cette hémolyse de façon rapide et permanente [65]. Une production d'AC dirigés contre des Ag érythrocytaires reste dans ce cas une étiologie communément admise. Ainsi selon l'étude de Taniguchi, chez un patient associant thymome-érythroblastopénie-AHAI, les auto-anticorps élués de la membrane du GR réagissent avec l'Ag E du système Rh[66]. Un autre désordre immunologique vient s'associer avec mise en évidence d'IgG sériques inhibant la formation de colonies CFU-E et BFU-E mais pas CFU-GM.

c. Tumeur gastrique et AHAI :

Le premier cas d'AHAI associée à un cancer gastrique est décrit par Frumin en 1954 le patient présentant des métastases médullaires de son carcinome de l'estomac [67]. La physiopathologie de ces anémies associées à des cancers pourrait s'expliquer par la modification ou la réapparition de précurseurs d'Ag de groupes sanguins. Une réaction croisée entre les nouveaux Ag de groupes sanguins exprimés par les cellules tumorales et les GR du patient [65].

d. Autres cancers et AHAI :

D'autres associations sont décrites notamment avec le carcinome du larynx, le cancer du sein, l'hypernéphrome, le dysembryome médiastinal et le sarcome de Kaposi. L'ablation chirurgicale d'une tumeur localisée conduit à la disparition des signes cliniques et biologiques de l'hémolyse. Dans sa série incluant 4 patients, Spira observe une négativation du test de Coombs après ablation de la tumeur et propose de suivre une éventuelle récurrence de la pathologie cancéreuse par un test de Coombs [68].

La persistance d'une positivité du test de Coombs après exérèse d'une tumeur peut même faire suggérer la présence de métastases, fait observé dans un carcinome bronchique [63].

4. Syndrome myélodysplasique :

Le syndrome myélodysplasique est un groupe de désordres causés par une anomalie au niveau des cellules souches. Il peut être idiopathique ou secondaire à une radiothérapie ou une chimiothérapie. L'apparition d'une AHAI au cours d'un syndrome myélodysplasique est extrêmement rare et constitue de ce fait, une complication de la maladie [69].

5. Pathologies infectieuses associées :

Les hémolyses auto-immunes coïncidant avec une maladie infectieuse, habituellement virale prennent l'aspect d'une anémie aiguë. Elles s'observent essentiellement chez l'enfant, généralement après une infection virale et parfois après une vaccination. Dans certains cas, la maladie infectieuse est une complication du traitement de l'AHAI (corticothérapie et splénectomie). Très souvent, l'étiologie (l'agent responsable) reste non étiquetée [31,70].

a. Mononucléose infectieuse :

Dans la mononucléose infectieuse, l'anémie hémolytique est présente dans 1 à 3 % des cas [26]. Il s'agit le plus souvent d'AF de type IgM et de spécificité anti-i. (Ag présent sur les hématies de nouveau-nés et absent sur les hématies d'adultes) dans 32 % des cas et de spécificité anti-Ii dans 37% des cas [66].

b. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

Au cours des infections par le VIH, des cas de test de Coombs direct positif ont été fréquemment rapportés (20% des cas), mais l'hémolyse auto-immune est rarement observée, seuls quelques rares cas d'AHAI ont été documentés. L'anémie au cours de l'infection à VIH est un signe très fréquent, mais le plus souvent multifactoriel [28,72]. D'autres virus peuvent engendrer une AHAI aiguë :

- ❖ parvovirus
- ❖ Cytomégalovirus (CMV)
- ❖ Herpes- varicelle-Zona

❖ Hépatite virales A, B, C.

Dans des rares cas, il a été décrit des AF à IgG, notamment lors d'infections par le virus de la rubéole ; il existait alors une spécificité anti-rpr

c. Pneumopathie atypique :

Lorsqu'elle est associée à une AHAI aiguë, le diagnostic s'oriente vers une infection à mycoplasme d'Eaton. Les auto-anticorps sont des AF anti-i généralement polyclonales [28].

d. Infections bactériennes et fongiques :

Divers agents bactériens ont pu être incriminés dans la genèse des AHAI, mais leur responsabilité est difficile à établir. Inversement, les infections bactériennes et fongiques peuvent être des complications des traitements immunosuppresseurs utilisés au cours des AHAI (cas de l'aspergillus).

Toujours est-il que l'on retrouve souvent un épisode infectieux bactérien ou fongique précédant le déclenchement de l'AHAI. Il joue sans doute un rôle stimulant sur l'activité macrophagique et donc aggravant une hémolyse modérée [9,73].

6. Déficits immunitaires associés :

Dans le bilan étiologique d'une AHAI, surtout si elle s'accompagne d'épisodes infectieux à répétition, il est de bonne pratique de rechercher un déficit immunitaire constitutionnel. Parmi les différents types de déficits immunitaires, des cas de candidose mucocutanée chronique associée à l'AHAI ont été rapportés par certains auteurs.

Les AHAI sont souvent révélatrices du déficit immunitaire commun ou variable, justifiant la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques au diagnostic de la cytopénie.

La splénectomie est efficace mais est associée à un risque infectieux sévère. Le pronostic est bon et les rechutes ne sont pas prévenues par l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) à visée substitutive [28].

7. Grossesse et AHAI :

L'auto-immunisation anti-érythrocytaire au cours de la grossesse est un événement rare, dans certains cas, il peut s'agir d'une AHAI préexistant à la grossesse avec souvent une réapparition de l'hémolyse qui était en rémission au cours de la grossesse, dans d'autres cas plus rares, l'AHAI apparaît pendant la grossesse et disparaît après l'accouchement, son incidence est estimée d'un pour 50 000 grossesses.

Le risque chez le fœtus est accru en cas de MAI associée chez la mère. D'où la nécessité d'une surveillance foetale rapprochée en présence d'un test de Coombs maternel positif, car le passage transplacentaire des AC de classe IgG peut induire une hémolyse chez le fœtus alors même que la mère reste asymptomatique [74,75 ,76].

8. AHAI induite par les médicaments :

Plusieurs médicaments peuvent provoquer une hémolyse comme effet secondaire. La liste des médicaments incriminés dans cette hémolyse est très longue. Cependant, la relation cause à effet n'a été réellement établie que pour 30 classes de médicaments. L'alpha-méthyl dopa et les antibiotiques ont été les premiers à être identifiés comme inducteurs de l'AHAI. Récemment, le diclofénac et les céphalosporines de deuxième et troisième génération ont été aussi incriminés dans l'AHAI [30,77].

a. Alpha-méthyl dopa (ALDOMET®) :

On sait depuis longtemps que le prototype des médicaments responsables d'AHAI est l'alpha-méthyl dopa, prescrit contre l'hypertension artérielle. Si le test de Coombs direct est positif dans 10 à 25% des patients traités par ce médicament, seulement 1% d'entre eux ont une AHAI patente [11,28].

Il s'agit généralement d'une hémolyse de type IgG sans fixation de C (84% des cas) avec un taux élevé d'AC libres dans le sérum. Beaucoup plus rarement, le test de Coombs positif est de type IgG-C. Le mécanisme de la formation des auto-anticorps est encore incertain. BAIER JE et al ont montré dans leur étude que ce mécanisme passerait par une augmentation de la production de l'interféron gamma après stimulation des cellules T (figure

17) [78]. Notons que l'interféron gamma par son mécanisme d'action augmente l'expression des HLA (Human Leucocyte Antigènes) de classe I et II, accentuant ainsi les capacités de présentation antigéniques, et permet la production de certaines sous classe IgG mono-spécifiques.

L'hémolyse apparaît généralement après plusieurs semaines, voire plusieurs mois de traitement par le médicament. A l'arrêt du traitement, la régression de l'hémolyse est rapidement progressive. En revanche, le test de Coombs direct reste positif plus longtemps, jusqu'à deux ans et plus après le traitement. Une hypergammaglobulinémie polyclonale est souvent associée et parfois d'autres auto-anticorps. Les autres cas d'auto-immunisation anti-érythrocytaire dus à la prise de médicaments sont rares.

b. La lévofloxaciné :

L'AHAI induite par la lévofloxaciné est une complication extrêmement rare mais potentiellement fatale. La médication doit être cessée immédiatement et le patient doit absolument recevoir un traitement pour son AHAI.

Des cas d'anémies hémolytiques secondaires à d'autres fluoroquinolones dont la ciprofloxacine et la témafloxaciné ont été également rapportés. D'ailleurs, la témafloxaciné a été retirée du marché en 1992 en raison de cet effet secondaire. Le mécanisme d'action par lequel la lévofloxaciné occasionne l'anémie hémolytique est inconnu. La cause la plus probable serait une réaction immunologique [79].

c. Autres médicaments :

Certains ont été incriminés dans la survenue d'AHAI : lévodopa, acide méfénamique, cimétidine, procainamide, quinine, glibenclamide, diclofénac [80,81,82]. Mais on a pu montrer que le mécanisme de l'hémolyse pour certains médicaments pouvait être plus proche de celui des AC anti-médicaments dits à « complexes immuns », avec association de deux types d'AC (figure 18 et 19) [4].

D'une manière générale, avant d'incriminer un médicament comme cause d'anémie, même si le test de Coombs est positif, il faut se méfier et rechercher d'autres causes d'anémie

et savoir que certains médicaments, notamment les céphalosporines, surtout lorsqu'ils sont associés à un inhibiteur de la bêtalactamase sont susceptibles de donner des faux tests de Coombs positifs par absorption du médicament in vitro sur les GR [4].

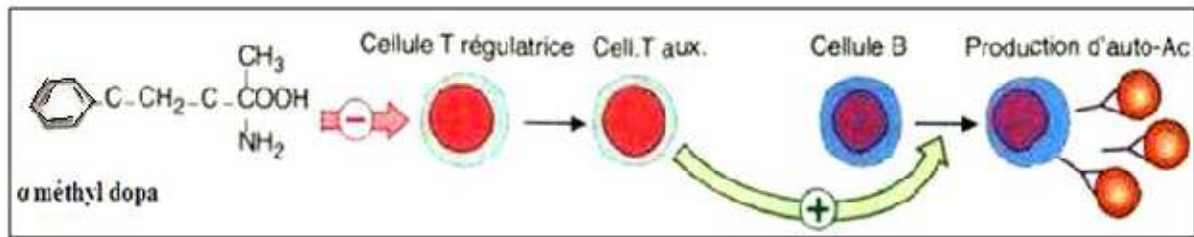


Figure 17: Hémolyse auto-immune due au médicament type haptène [11]

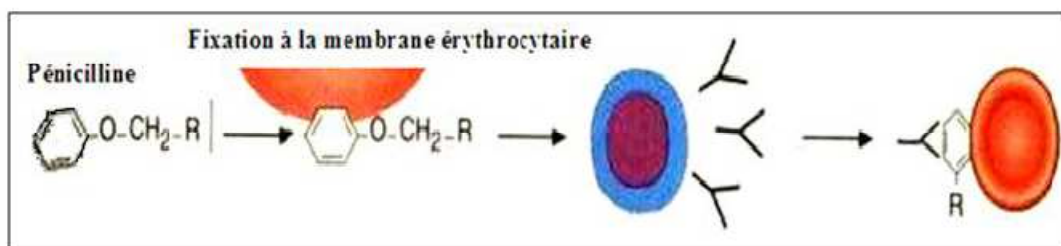


Figure 18: Hémolyse auto-immune due au médicament type haptène [11].

Les anticorps sont spécifiques de l'antibiotique et ne sont donc pas des auto-anticorps au sens strict. Lorsque les médicaments sont fixés à la surface cellulaire, une hémolyse s'ensuit. La pénicilline peut même former des liens covalents avec des protéines de la membrane érythrocytaire.

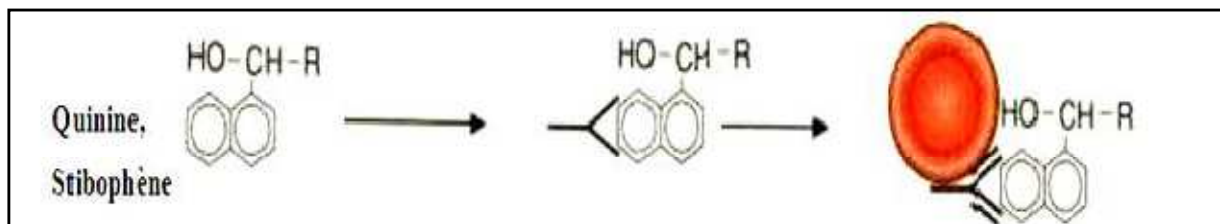


Figure 19: Hémolyse auto-immune due au médicament type quinine [11].

La quinine forme d'abord des complexes immuns avec des anticorps IgG ou IgM spécifiques. Ces complexes se lient à la surface des érythrocytes. L'activation de la cascade du C qui en résulte peut provoquer une lyse d'érythrocytes.

Tableau II: Principales maladies ou circonstances pouvant être associées aux AHAI [4, 10]

Maladies auto-immunes ou inflammatoires	Lupus systémique Syndrome primaire des antiphospholipides Polyarthrite rhumatoïde , Rectocolite hémorragique Maladie de Biermer, Myasthénie Hépatite auto-immune, Thyroïdites Sarcoïdose, Fasciite de Shulman
Hémopathies et maladies lymphoprolifératives	Leucémie lymphoïde chronique Leucémie aiguë lymphoblastique Lymphome non hodgkinien à cellules B Lymphadénopathie angio-immunoblastique Lymphome de Hodgkin Maladie de Castleman Myélodysplasies, Myélofibrose
Infections	Mononucléose infectieuse Infection chronique par le virus de l'hépatite C ; Tuberculose ; Brucellose ; Syphilis
Déficits immunitaires primitifs	Déficit immunitaire commun variable Syndrome lymphoprolifératif auto-immun Syndrome IPEX (dérèglement immunitaire, polyendocrinopathie, entéropathie, lié à l'X)
Autres tumeurs	Thymome, Kyste dermoïde de l'ovaire, Carcinomes Histiocytose sinusale de Rosai-Dorfman
Médicaments	Alpha-méthyl-dopa Lévo-floxacine, Acide méfénamique, Diclofénac, Levodopa Cimétidine, Glibenclamide , Procainamide, quinine
Syndrome : déficience immunitaire	Candidose chronique mucocutanée, Grossesse, VIH. Greffe d'organe

H. Traitement des AHAI:

(Protocole national de diagnostic et de soins validé par le collège de la HAS en octobre 2009).

1. Objectifs :

Le traitement médical a pour principaux objectifs :

- d'entraîner idéalement une guérison ou, à défaut, une rémission prolongée en maintenant un taux d'hémoglobine compatible avec l'absence de conséquences fonctionnelles ou de complications cardiovasculaires ;
- de permettre une qualité de vie satisfaisante.

2. Mesures générales :

La prise en charge d'une AHAI dépend en tout premier lieu de sa tolérance, elle-même fonction de la rapidité de constitution et de la sévérité de la chute de l'Hgb, ainsi que du terrain sur lequel elle survient.

- ✓ une oxygénothérapie nasale selon la symptomatologie et le taux d'hémoglobine.
- ✓ une bonne hydratation.
- ✓ le maintien du patient au chaud et l'administration de produits transfusionnels réchauffés lors des AHAI à anticorps froids semblent être des mesures assez efficaces.
- ✓ une surveillance clinique pluriquotidienne ou continue.
- ✓ une surveillance biologique quotidienne ou pluriquotidienne.
- ✓ une hémofiltration voire hémodialyse dans les formes suraiguës avec oligurie et insuffisance rénale.
- ✓ certaines équipes préconisent la prescription quasi systématique des folates quelle que soit la gravité de l'anémie, uniquement en raison de l'augmentation des besoins du fait de l'activité régénérative, à une posologie quotidienne de 0,4mg/jour [1].

- ✓ prévention des infections opportunistes et en particulier de pneumocystose en cas de traitement par corticoïdes ± immunosuppresseurs prolongés, et de lymphopénie, en privilégiant un traitement par sulfaméthoxazole.
- ✓ Il faut prévenir avec soins la maladie thromboembolique veineuse particulièrement s'il existe des APL associés et si le malade est au repos

3. Traitement des formes aiguës :

La majorité des formes aiguës guérissent spontanément sans séquelles. Le meilleur traitement des formes aiguës post-virales accompagnées d'AF est le repos au lit au chaud. Le titre d'AF retourne à des taux normaux inoffensifs en deux ou trois semaines.

L'évolution d'HPF dans sa forme aiguë peut prendre un aspect dramatique, mais l'anémie s'amende spontanément en quelques jours, au plus tard en quelques semaines pour ne plus rechuter, si bien que l'abstention thérapeutique et le repos au lit sont encore la meilleure solution. En cas d'anémie suraiguë, menaçant la vie, on peut recourir à la corticothérapie à titre systématique, sans certitude sur son efficacité, et surtout la transfusion. En raison de la spécificité de l'auto-anticorps, il faudrait utiliser théoriquement du sang P négatif, mais la rareté de ce phénotype conduit à transfuser du sang de phénotype P commun, à condition d'utiliser des GR lavés, de réchauffer le sang à 37 °C et de maintenir le malade au chaud, la transfusion peut être efficace. Le principe est de transfuser de petits volumes justes suffisants pour maintenir un hématoците tolérable [4].

Généralement, l'hémolyse se résout en quelques jours à quelques semaines [78]. L'épisode aigu une fois surmonté, le pronostic à long terme est excellent. L'hémolysine biphasique disparaît du sérum en deux ou trois mois, mais elle peut persister plus longtemps.

4. Traitement des formes chroniques à auto-anticorps « chauds »

Elles constituent le modèle standard des essais thérapeutiques des AHAI.

4.1. Transfusion :

La décision de transfuser doit être guidée essentiellement par le caractère menaçant de l'anémie (hémolyse très sévère). La transfusion doit faire appel à des concentrés érythrocytaires aussi « phénocompatibles » que possible (compatibilité ABO, Rh, KEL et autres systèmes immunogènes) [1,83].

L'indication d'une transfusion repose sur :

- Le taux d'Hgb
- La tolérance clinique
- Une bonne information sur le passé transfusionnel du patient

En pratique, il est habituellement impossible de respecter complètement la spécificité de l'auto-anticorps en cause dans les AHAIc [3], qui sont le plus souvent des « panagglutinines » dirigées contre des Ag fréquents et peu polymorphes de la membrane érythrocytaire (Ag du complexe Rh, glycophorine A...). La transfusion doit être lente (2 à 4 h par concentré) et le rendement transfusionnel est habituellement assez médiocre, la durée de vie des hématies transfusées étant le plus souvent inférieure à celle des hématies autologues. Sur le plan immunobiologique, un suivi post-transfusionnel étroit est nécessaire afin de détecter l'apparition éventuelle d'allo-anticorps [4,29].

4.2. Corticothérapie :

La corticothérapie reste le traitement de première intention dans les AHAI chroniques à auto-anticorps chauds. Les corticostéroïdes agiraient en diminuant la synthèse des auto-anticorps, en modifiant soit l'affinité de l'auto-anticorps pour l'Ag cible sur l'hématie, soit la clairance des cellules sensibilisées par le système macrophagique. En cas de réponse, on observe une amélioration des signes biologiques tels que : une augmentation du taux d'Hgb et, une diminution du taux de réticulocytes vers la deuxième semaine et une diminution des signes indirects d'hémolyse (LDH, bilirubine) [8,9].

Le schéma thérapeutique dépend de l'âge, du degré modéré ou sévère de l'hémolyse et dans chaque cas il varie en fonction de la réponse au traitement. En cas de rémission, la diminution de la posologie de la corticothérapie au long cours ne doit débuter que lorsque le taux d'atteint 11 à 12 g/dl. En plus de cette réduction progressive et prudente des doses.

Les différents principes d'administration, per os (à la posologie initiale de 1 mg/kg) ou en bolus (fréquence et posologie par bolus non codifiées), n'ont fait l'objet d'aucun essai contrôlé. Une réponse est observée dans 70 à 80 % des cas en une à trois semaines, mais après une diminution lente de la posologie sur plusieurs mois, moins de 20 % des malades ne requièrent aucun traitement [2].

Au cours d'un traitement par corticoïdes, certaines précautions doivent être prises afin de réduire leurs effets indésirables. Des précautions alimentaires sont préconisées. Il est ainsi nécessaire de limiter au maximum la consommation de sel et de matières grasses, afin de prévenir la prise de poids qui est favorisée par ce type de médicament. Des protéines (viandes, poissons, oeufs, produits laitiers) doivent être consommées à chaque repas pour éviter la fonte des muscles. Il est également recommandé d'avoir une alimentation riche en calcium (produits laitiers) pour limiter la décalcification des os. Par ailleurs, l'apport en potassium, par la consommation régulière de légumes et de fruits frais, doit être suffisant afin d'éviter les crampes musculaires. Enfin, la glycémie doit être régulièrement mesurée.

4.3. La splénectomie :

La splénectomie est indiquée en cas d'échec de la corticothérapie, de corticodépendance et en l'absence de contre-indication ;qui peut être réalisée par coelioscopie, en l'absence de contre indication à cette technique, avec les précautions habituelles : antibioprophylaxie par deux millions d'unités de pénicilline V quotidiens pendant au moins deux ans actuellement recommandée, vaccination antipneumococcique et pour certains anti-Haemophilus , anticoagulants postopératoires puis antiagrégants tant que les plaquettes demeurent élevées. Des techniques d'embolisation splénique sont à l'étude et non encore évaluées.

En cas de récurrence après splénectomie, la corticothérapie est souvent plus efficace qu'elle ne l'était avant et doit être utilisée en première intention dans cette situation, ses indications basées sur la clinique (SMG, présence des auto-anticorps incomplets IgG sans C et à taux faible), avec une étude isotopique du site de séquestration prédominant des hématies. A ces meilleurs critères de choix, doivent s'ajouter ; la maîtrise des complications postopératoire et les contre-indications afin de diminuer les risques de mortalité liés à la splénectomie [1,8].

4.4. Rituximab :

C'est un AC monoclonal ciblant l'Ag CD20, qui est un marqueur très spécifique du LB. Il apparaît précocement, en grande quantité, au stade pré-B, et persiste jusqu'au stade de LB mature où la transformation en cellule plasmocytaire s'accompagne d'une perte de l'expression du CD20, indiqué dans les lymphomes folliculaire non hodgkiniens indolents avec lymphocytes CD20+.

Le rituximab est une nouvelle approche dans de nombreuses MAI liées à la production d'auto-anticorps (LES, PTAI, AHAI, syndrome d'Evans, cryoglobulinémie mixte). Le rituximab induit une profonde déplétion en LB périphériques, mais doit agir aussi potentiellement sur d'autres sous populations, en particulier les LB mémoires, les LB auto-réactifs et les LT CD20+.

Le rituximab a une certaine efficacité dans les AHAI « chaudes » réfractaires de l'adulte et de l'enfant. La dose de Rituximab habituellement administrée est de 4 perfusions de 375 mg/m²/semaine après vaccination préalable par le vaccin antipneumococcique et anti-Haemophilus. Il apparaît bien toléré et le nombre d'effets secondaires rapporté est faible. Des réactions sont cependant fréquentes en cours de perfusion, en particulier lors de la première administration. Il peut s'agir d'hypertension artérielle, de fièvre, de frissons, de nausées, de rash cutané éventuellement prurigineux ou encore d'irritation laryngée. La prémédication par corticoïdes permet de réduire la fréquence de ces événements.

4.5. Les autres traitements immunosuppresseurs :

La plupart des patients avec une AHAI à anticorps chauds répondent suffisamment bien à la prédnisone, à la splénectomie et/ou aux anti-CD20. Cependant, vu le risque potentiel certains patients résistants à toutes ces thérapeutiques ou non opérables, un traitement immunosuppresseur devrait être considéré.

Ce traitement faisant appel à des immunosuppresseurs tel que le Cyclophosphamide (utilisation rappelons-le hors AMM) sous-forme de bolus de 0,7g/m² toutes les 3 semaines, 6-mercaptopurine, azathioprine, ou le 6-thioguanine semble avoir fait ses preuves dans le traitement des AHAI réfractaires et ce en supprimant la synthèse des anticorps.

La cyclosporine A a également été utilisée avec succès chez un petit nombre de patients porteurs d'une AHAI réfractaire à la dose de 5-10mg/kg/jour.

Ces résultats sont controversés dans la mesure où ils n'ont été documentés que dans des cas isolés ou dans des toutes petites séries de patients (probablement présélectionnés).

Par ailleurs, cette option est à limiter le plus possible chez l'enfant.

4.6. Danazol :

C'est un androgène dérivé de l'éthistérone ayant un effet antigonadotrope, dénué d'effets oestrogéniques et progestatifs. Son efficacité dans les PTAI incite certains cliniciens à l'utiliser avec succès dans l'AHAI en cas d'échec ou de faible réponse à la corticothérapie. Il a été signalé comme pouvant permettre une épargne cortisonique, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait démontré son intérêt réel [1,8].

4.7. Immunomodulateurs :

4.7.1. Immunoglobulines (Ig) :

Les immunoglobulines à hautes doses IV ont fait l'objet uniquement de rapports isolés ou de petites études ouvertes. Leur efficacité est nettement inférieure à ce qui est observé dans le purpura thrombopénique immunologique. Elles agiraient par effet anti-idiotype, inhibition de la production d'auto-anticorps et blocage des récepteurs Fcγ RIIB qui favorisent la phagocytose des hématies [12,84].

4.7.2. Les échanges plasmatiques :

Ils ont été utilisés dans certains AHAI résistants aux traitements usuels, avec une efficacité probablement limitée [1,28].

- ❖ L'association de sérum anti lymphocytaire, d'azathioprine et de cyclosporine a été couronnée de succès dans un cas d'AHAI réfractaire.
- ❖ L'injection de plaquettes recouvertes de vincristine, destinée à délivrer la dose cytotoxique directement dans les macrophages, a pu obtenir des succès chez des malades mauvais candidats à la splénectomie.

4.8. Liposomal clodronate :

Le clodronate (dichlorméthylène diphosphate) est un disphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose, l'ostéolyse maligne et les myélomes de stades III. Son incorporation dans le liposome en fait un médicament qui, injecté, entraîne de façon ciblée l'apoptose des macrophages aux niveaux de la rate, du foie et des cellules dendritiques phagocytaires de la zone marginale. Ce composé démontre lui aussi, une efficacité probante dans les MAI. C'est un médicament prometteur qui pourrait remplacer la splénectomie [85].

4.9. Le mycophénolate mofétil (MMF) :

Le MMF (Cellcept®) est une pro-substance de l'acide mycophénolique, inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), intervenant dans la synthèse des purines. Le MMF inhibe surtout l'IMPDH de type 2, présent essentiellement dans les lymphocytes, alors que le type 1 est exprimé dans les autres cellules. Cette inhibition a pour conséquence une inhibition de la prolifération lymphocytaire T et B. Le MMF peut également induire l'apoptose de LT, activés par une stimulation antigénique, et une inhibition de la réponse AC après vaccination [2].

Le MMF peut être un traitement intéressant dans la prise en charge des AHAIC réfractaires, et dans certaines maladies associées à l'AHAI. Le traitement était généralement bien toléré ; les effets secondaires les plus fréquents étaient une mauvaise tolérance digestive (nausée, diarrhée), la survenue d'une leucopénie et d'une infection. La tolérance à long terme n'est pas évaluée.

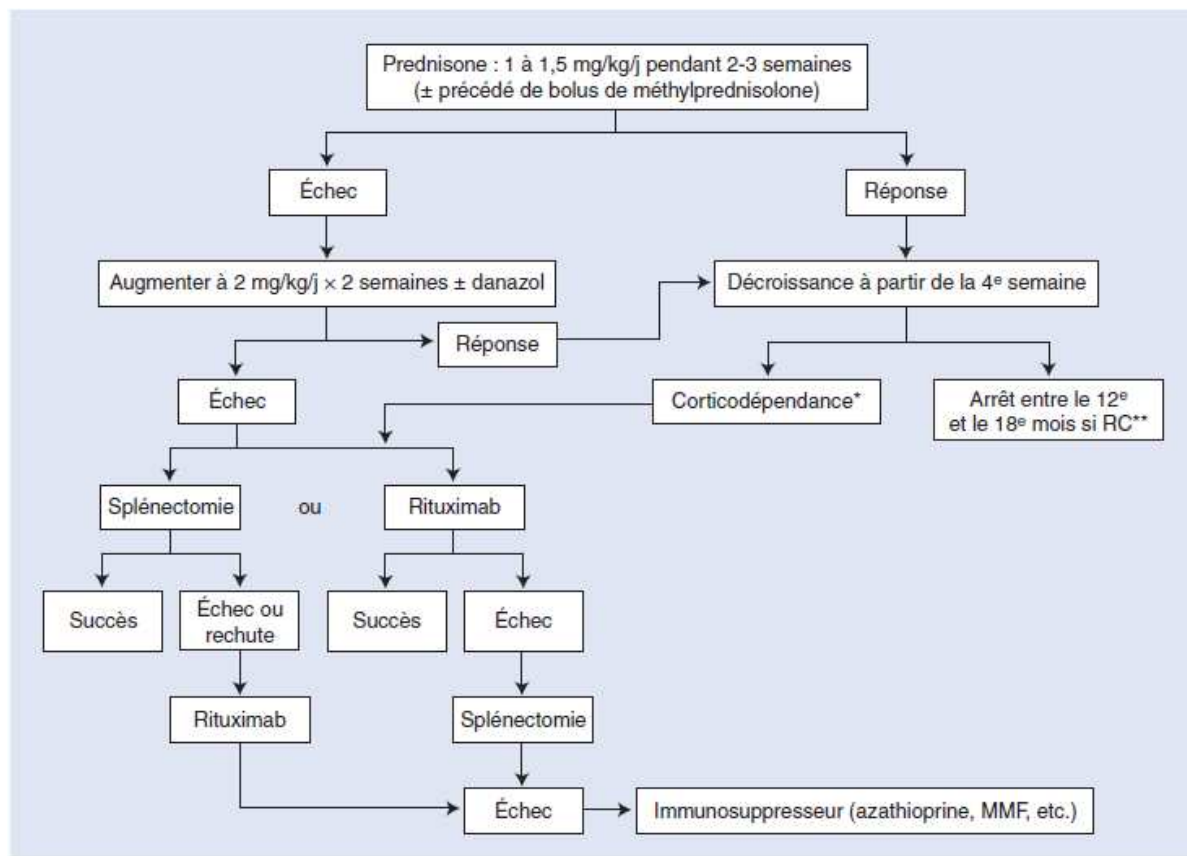


Figure 20: Stratégie thérapeutique pour la prise en charge des AHAI à anticorps chauds de l'adulte [2].

5. Traitement de la maladie chronique des agglutinines « froides » (MCAF)

Le traitement de la MCAF est totalement différent de celui des AHAIc. Dans la mesure où il s'agit essentiellement d'une maladie des sujets âgés d'évolution extrêmement lente et généralement peu sévère, il est important de bien peser les bénéfices attendus et les inconvénients d'un traitement obligatoirement au long cours.

5.1. Traitement symptomatique :

Il est appliqué surtout dans les formes d'hémolyse bien tolérées, il consiste à :

- ❖ L'abstention thérapeutique.

- ❖ Eviter le froid et l'hiver par des moyens de protection corporelle et d'habitat.
- ❖ Administration des folates per os au long cours pour éviter la survenue d'une érythroblastopénie.

5.2. Transfusion :

Dans plusieurs cas, elles constituent la première approche de traitement des MCAF. La transfusion doit se faire théoriquement avec un appareil à réchauffer le sang, ou à transfuser le malade dans une pièce chauffée et adaptée afin d'éviter l'agglutination des hématies dans l'organisme [1].

5.3. Traitement immunosuppresseur :

Le traitement rationnel de la MCAF devrait viser la suppression de la production d'auto-anticorps pathologiques. La corticothérapie ou le danazol ne sont pas efficaces dans les MCAF à des exceptions près ou en association avec les immunosuppresseurs [1, 28,86]. Les agents immunosuppresseurs sont susceptibles de diminuer le titre des AF, à condition de les prescrire au long cours [7]. Le cyclophosphamide est le plus utilisé surtout dans les AHAI réfractaires [87]. Les agents immunosuppresseurs constituent le deuxième recours dans la MCAF.

5.4. Echange plasmatiques :

Réalisés en circuit extracorporel réchauffé, ils ont démontré chez certains patients atteints de MCAF un succès immédiat mais transitoire [28].

5.5. Splénectomie :

Pas plus que la corticothérapie, la splénectomie n'a pas de chance d'être efficace dans la MCAF puisque la destruction des hématies s'effectue dans le foie. Cependant les malades atteints de MCAF ayant des auto-anticorps sériques IgM qui possèdent un pouvoir hémolysant à 37°C sur les GR traités par des enzymes protéolytiques, ont tirés un bénéfice certain et durable de la splénectomie [88].

5.6. Rituximab :

Dans la MCAF (associant ou non une lymphoprolifération) le rituximab aurait un effet notoire dû à la destruction des lymphocytes clonaux CD20+K+ producteurs de l'IgM K à activité agglutinine froide.

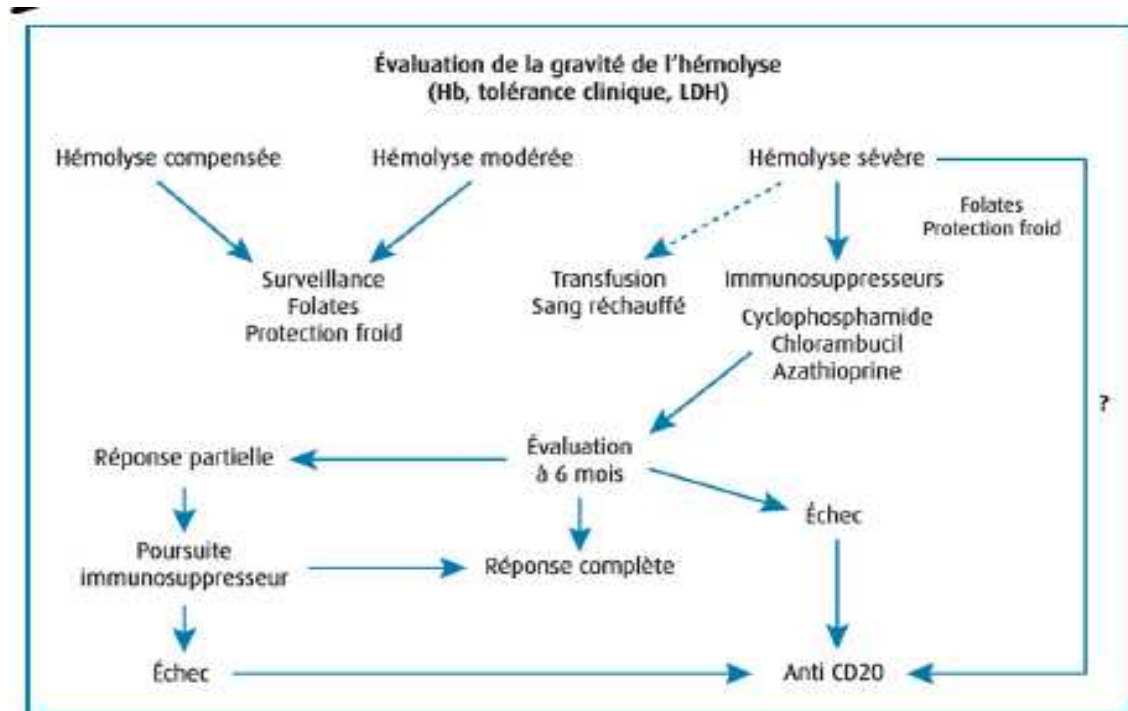


Figure 21 : Prise en charge de la MCAF [1].

I. Traitement des AHAI secondaires et des maladies associées.

Dans la plupart des cas, les deux états pathologiques évoluent de manière indépendante. Il est de règle de traiter les deux maladies séparément mais il arrive que le traitement de la maladie associée influe sur le processus d'auto-immunité, soit parce qu'il supprime la cause (kyste ovarien, maladie infectieuse hémopathie lymphoïde ou arrêt de médicaments), soit parce qu'il utilise des drogues immunosuppressives agissant sur un processus de base

identique (MAI, vascularite systémique), où enfin parce qu'il aggrave l'AHAI (les analogues de purines dans les hémopathies lymphoïdes).

L'existence d'une maladie sous-jacente peut influencer sur la prise en charge de l'AHAI. Dans les formes associées au lupus systémique, il est par exemple recommandé d'associer l'hydroxychloroquine à la corticothérapie, même si son intérêt dans le cadre spécifique de l'AHAI n'a pas été évalué [2]. Bien qu'il n'y ait pas de parallélisme strict entre le stade évolutif de la LLC et la sévérité de l'AHAI, la positivité du TDA et/ou la survenue d'une AHAi est en soi un facteur de mauvais pronostic au cours de la LLC [89]. La splénectomie doit être dans la mesure du possible évitée, en raison du risque infectieux accru sur ce terrain, et le recours au rituximab doit être privilégié, même si son efficacité n'est pas constante [2]. La fludarabine est parfois responsable par elle-même d'une anémie hémolytique qui peut être sévère [30,90]. Elle peut néanmoins, paradoxalement, être utilisée avec succès en cas d'AHAIc [89]. Dans les formes réfractaires d'AHAIc associées à la LLC, le recours à la ciclosporine ou à l'alemtuzumab peut se discuter au cas par cas.

Dans les AHAiC associées à un déficit immunitaire commun variable, la splénectomie doit également être évitée compte tenu du risque infectieux accru [91]. La corticothérapie doit être utilisée en première ligne, en association si besoin à un traitement substitutif par Ig IV ; des observations anecdotiques ont rapporté l'intérêt potentiel du rituximab dans ce contexte [92].

J. Traitement en voie de recherche dans les MAI.

Ce sont pour la plupart des stratégies d'immuno-intervention ciblées ayant pour objet de rétablir un équilibre normal entre les différents éléments du système immunitaire en agissant sur des molécules ou des cellules impliquées dans le maintien de la tolérance au soi. Ces stratégies interfèrent directement avec les voies impliquées dans l'activation des LT et la production d'auto-anticorps par les LB, la reconnaissance de l'Ag et le réseau de cytokine [22,93].

1. Greffe de la moelle osseuse :

La greffe de la moelle osseuse ayant pour objectif de remplacer un système immunitaire incapable de contrôler l'auto-réactivité, entre actuellement dans la pratique clinique.

L'efficacité possible d'une transplantation médullaire a été suggérée par des études de modèles animaux et par l'amélioration de manifestations auto-immunes concomitantes d'une hémopathie maligne après transplantation [1].

L'allogreffe de moelle après irradiation corporelle totale permet la régression des lésions et prévient la progression de la maladie dans des modèles murins de MAI, avec un risque de rechute très faible ; cependant la mortalité et la morbidité liées à cette technique restreignent ses indications chez l'homme.

Dans d'autres modèles animaux d'auto-immunité, une autogreffe de moelle après irradiation corporelle totale permet également l'obtention d'une rémission. Cependant, le pourcentage de rechute est élevé après autogreffe.

2. Interaction récepteur T-antigène :

Les stratégies modifiant l'interaction récepteur T-CMH/ peptide sont susceptibles d'induire une tolérance en modulant l'activation T.

3. Anticorps monoclonaux :

Il est possible d'induire une tolérance stable en interférant avec le récepteur T ou les structures qui lui sont associées (CD3, CD4, CD8). L'utilisation d'AC monoclonal anti-CD4 (plus ou moins anti-CD8) conduit à une tolérance dans des modèles de greffe et d'auto-immunité [1]. Des AC qui induisent l'expression du ligand de Fas (AC anti-CD3, AC antilymphocytes polyclonaux) pourraient participer à l'élimination des LT activés exprimant Fas et favoriser l'induction d'une tolérance. L'utilisation des AC monoclonaux dirigés contre les molécules de classe II du CMH a conduit à des mécanismes de tolérance (anergie, modification du profil de sécrétion des cytokines par les LT) [94,95].

4. Peptides altérés :

L'utilisation de peptides modifiés créant de nouveaux complexes CMH/peptide permet de moduler l'activation des LT. Ainsi l'activation des LT peut-elle conduire, en fonction de l'avidité d'interaction mise en jeu, à une anergie, à une déviation immune Th1/Th2 des LT spécifiques. La polarisation de la réponse T vers la production préférentielle de cytokines Th1 ou Th2 contribuant aux mécanismes de tolérance est utilisée pour « dévier » des réponses immunitaires pathologiques.

De nombreux facteurs autres que l'affinité d'interaction récepteur T-peptide interviennent. Le terrain génétique détermine par exemple le niveau de sécrétion de certaines interleukines. La diversité du répertoire T, la voie d'administration du peptide sont aussi importantes.

5. Co-signaux d'activation :

L'administration d'AC, de ligands ou de récepteurs solubles interférant avec l'interaction B7/CD28 bloque l'activation lymphocytaire dans différentes situations expérimentaux. Une stratégie, efficace dans les modèles expérimentaux de greffe allogénique, est l'association d'AC anti-CD40L (qui diminuent l'expression de CD80 ou B7.1 et CD86 ou B7.2) et de CTLA4-Ig. Outre l'interaction B7-CD28 et CD40-CD40, d'autres interactions contribuent à l'activation du LT : CD4-CMH II, CD8-CMH I, CD2-CD58, CD11a/18-CD54. Cette approche est attirante dans les MAI spontanées dont les Ag cibles sont en règle générale multiples [96].

6. Le réseau des cytokines :

Les nombreuses cytokines impliquées dans l'activation initiale des lymphocytes et dans l'inhibition de la réponse immunitaire sont également des cibles d'intervention thérapeutique privilégiées. Les cytokines (interférons, interleukines, de facteurs de croissance hématopoïétiques) et les antagonistes de cytokines (récepteurs solubles de cytokines, AC monoclonaux anti-TNF ou anti-interleukine 6) ont été utilisés en clinique humaine. La

complexité de l'action des cytokines sur la réponse immunitaire transparait dans les effets parfois paradoxaux observés [97].

7. Inhibiteurs de l'activation du complément :

Cette inhibition peut se faire à plusieurs niveaux :

- Par blocage spécifique du fragment Fc de l'auto-anticorps par thérapie génique ou AC anti Fc [98] ;
- Au niveau de la cascade du C dans cette cascade, C5 est une bonne cible thérapeutique, parce que son blocage prévient la création du complexe d'attaque membranaire et préviendrait ainsi la production de l'anaphylatoxine C5a. Parmi les médicaments inhibant C5, l'Eculizumab AC monoclonal chimérique humanisé, présentant une grande affinité est en cours d'essais en phase III [12]. Des petites molécules dérivées du benzimidazole [99] pourraient aussi inhiber d'autres fractions du C autres que C5.
- Au niveau des modulateurs de réponse à l'activation (récepteurs et inhibiteurs).

Le remplacement des protéines modulatrices défectueuses, comme CD59, par thérapie génique ou administration d'un glycolipide « le prodaptine » permettant un meilleur ancrage de CD59 à la surface cellulaire peut restaurer la résistance cellulaire après activation du C [100].

L'utilisation des dérivés du récepteur du C 1 (CR1) peut inhiber l'hémolyse immune C dépendant [14]. De même l'utilisation de nouvelles Ig IV pourrait augmenter l'expression de FcγRIII entraînant ainsi le blocage de la phagocytose [101].

8. Autres :

Il existe de nombreuses autres approches, en expérimentation dans les MAI, telles que : l'utilisation de cellules dendritiques (thérapie cellulaire), la vaccination idiotypique, le développement d'immunotoxines, de vaccins recombinants, l'application de la thérapie génique [102].

K. Evolution et pronostic des AHAI.

Si l'on exclut les formes induites par des médicaments et les AHAI post-infectieuses, dont l'évolution favorable en quelques semaines est la règle [37], les AHAIc évoluent habituellement sur un mode chronique.

La mortalité globale des AHAIc primitives ou « idiopathiques » reste élevée, comprise entre 5 % et 20 % selon les séries de la littérature. Dans la plupart de temps, le décès peut être dû soit aux conséquences de l'anémie elle-même (notamment ischémie myocardique chez le sujet âgé de plus de 70 ans), soit aux complications infectieuses liées au traitement [30].

Dans les formes secondaires, le pronostic peut bien sûr être conditionné par l'évolutivité de la maladie sous-jacente (en cas d'hémopathie lymphoïde notamment). Il est à noter que chez des patients atteints d'une AHAI initialement considérée comme « idiopathique », un lymphome ou une myélodysplasie peuvent se démasquer en cours d'évolution [30,51].

Parmi les autres complications évolutives possibles, plusieurs auteurs ont rapporté un risque accru de thrombose veineuse profonde [103]. Ce risque semble particulièrement élevé chez les patients qui ont des AC antiphospholipides [104] et/ou un antécédent de splénectomie, ce qui justifie d'envisager des mesures préventives dans les situations à risque de thrombose, notamment dans les suites de splénectomie.

Dans la maladie chroniques des agglutinines « froides » [4] ; malgré l'âge des patients atteints de la maladie chronique des agglutinines froides (MCAF) et malgré le caractère éminemment chronique de la maladie, leur survie peut être très longue dépassant le plus souvent 5 ans et allant jusqu' à plus de 10 ans. Les patients sont plutôt handicapés par les phénomènes d'auto agglutination cryopathiques que par l'hémolyse chronique généralement modérée.ils apprennent à éviter le froid et adaptent leur rythme de vie à leur anémie de base.

La crainte de voir se développer un lymphome malin doit rester à l'esprit. Le développement d'un lymphome malin évolutif peut être anticipé parfois par l'étude cytogénique, notamment lors de la découverte d'une trisomie3.

D'autres fois, rien ne fait suspecter une prolifération lymphoïde maligne, mais l' analyse immunophénotypiques des lymphocytes circulants et de la moelle osseuse peut montrer un pourcentage élevé des lymphocytes B CD20+ CD5+ une IgM lambda de surface, évoquant le diagnostic de LLC malgré le nombre absolu normal des lymphocytes du sang .

II. LE RITUXIMAB DANS LES ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES :

A. Le Rituximab :

1. Introduction :

Le Rituximab (Mabthera® en France, Rituxan® aux Etats-Unis et au Canada) est le premier anticorps monoclonal à avoir obtenu une AMM en 1998 en France et approuvée la même année par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis. Le Rituximab a obtenu des résultats intéressants dans le traitement des lymphomes folliculaires en particulier ceux de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la seconde rechute après chimiothérapie qui est l'indication officielle. Cependant cet anticorps monoclonal a prouvé son efficacité dans bien d'autres indications à savoir les anémies hémolytiques auto-immunes.

2. Structure :

Le Rituximab est une immunoglobuline (Ig) de type G dirigée spécifiquement contre l'antigène CD20. Son poids moléculaire est de 144 kDa. Elle est constituée de 1328 acides aminés. C'est une Ig chimérique qui est constituée de deux parties :

- une partie d'origine murine au niveau des régions variables (Fab) des chaînes légères et lourdes. C'est cette partie qui se lie spécifiquement à l'Ag CD20 des cellules B et pré-B.
- une partie d'origine humaine au niveau des régions constantes (Fc). Celle-ci permet au rituximab d'agir en synergie avec les mécanismes effecteurs du système immunitaire humain [105].

Dans l'anticorps chimérique, la région variable murine garde ses propriétés immunogènes afin de permettre l'activation du système immunitaire tandis que la région constante humaine va permettre l'interaction avec les cellules par l'extrémité Fc [106].

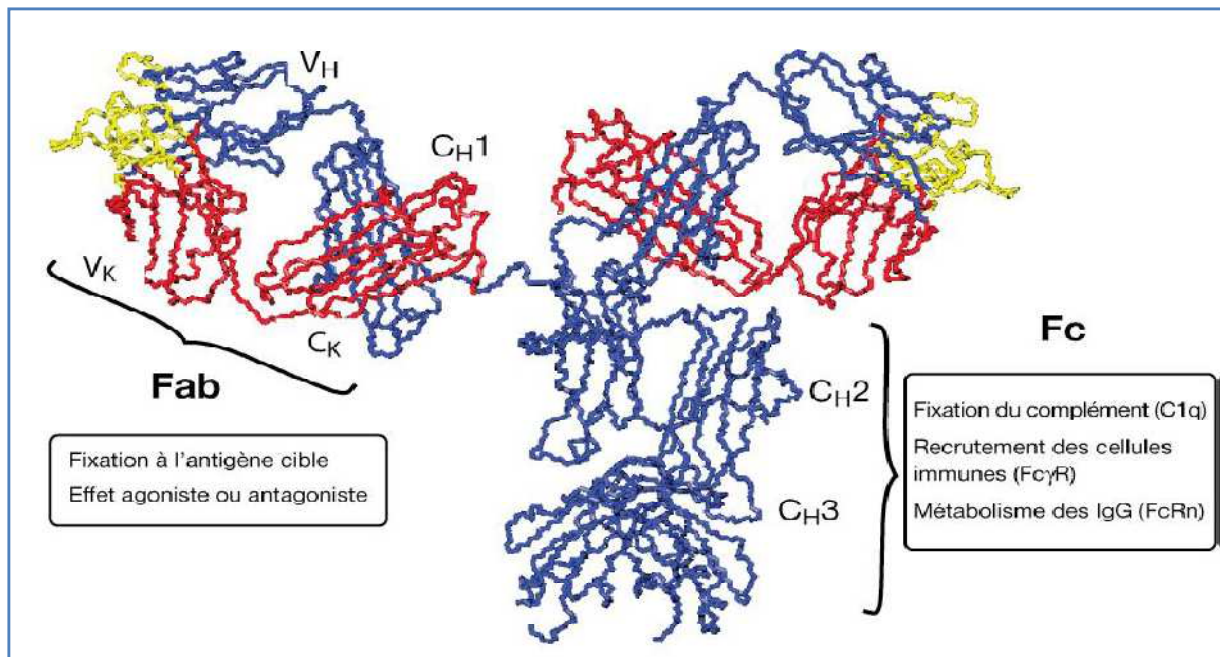


Figure 22. Structure d'une immunoglobuline G kappa [106].

3. Production :

Le Rituximab est produit par génie génétique et le procédé de fabrication repose sur l'immunisation de souris par des cellules tumorales de patients atteints de lymphomes B. La souris est immunisée de façon répétitive avec un antigène choisi conduisant à la production, par les cellules B, d'anticorps dirigés spécifiquement contre cet antigène.

Les cellules B de souris immunisées sont ensuite fusionnées avec une culture de myélomes immortalisés. La cellule hybride obtenue, appelée hybridome, réunit les propriétés de chacune des deux cellules mères : capacité de prolifération illimitée de la cellule tumorale et capacité de production d'anticorps de la cellule B.

Une chimère de l'anticorps produit par la souris est mise au point grâce aux techniques de recombinaison génétique qui demande d'assembler les gènes codant la région variable (Fab) murine avec la région constante (Fc) humaine [107].

Dans le cas du Rituximab on utilise un antigène répandu à la surface des lymphocytes pré-B et B matures: la molécule CD20. On obtient un hybride immortalisé (hybridome) sur

lequel est réalisé un *screening*, afin de le rendre plus spécifique. L'hybridome est cloné pour permettre une production en masse de l'anticorps monoclonal anti-CD20.

La production du rituximab se fait à partir des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) selon les étapes suivantes :

- mise au point d'un gène codant pour la région constante avec l'ADN humain et mise au point d'un autre gène codant pour la région variable de la chimère, avec l'ADN murin issu de l'hybridome obtenu par immunisation avec les cellules CD20+ du patient.
- clonage des cellules CHO transfectées avec un vecteur contenant les deux gènes. On obtient une banque de cellules mères productrices d'anticorps anti-CD20.
- culture en bioréacteurs.
- filtration pour recueillir l'Ig.
- extraction et purification par des chromatographies successives, d'affinité et d'échange d'ions, de l'anticorps anti-CD20 obtenu, afin d'éliminer tous les résidus (ADN, CHO...). Cette dernière étape donne un anticorps monoclonal anti-CD20 très pur et utilisable en thérapeutique sous forme de solution pour perfusion.

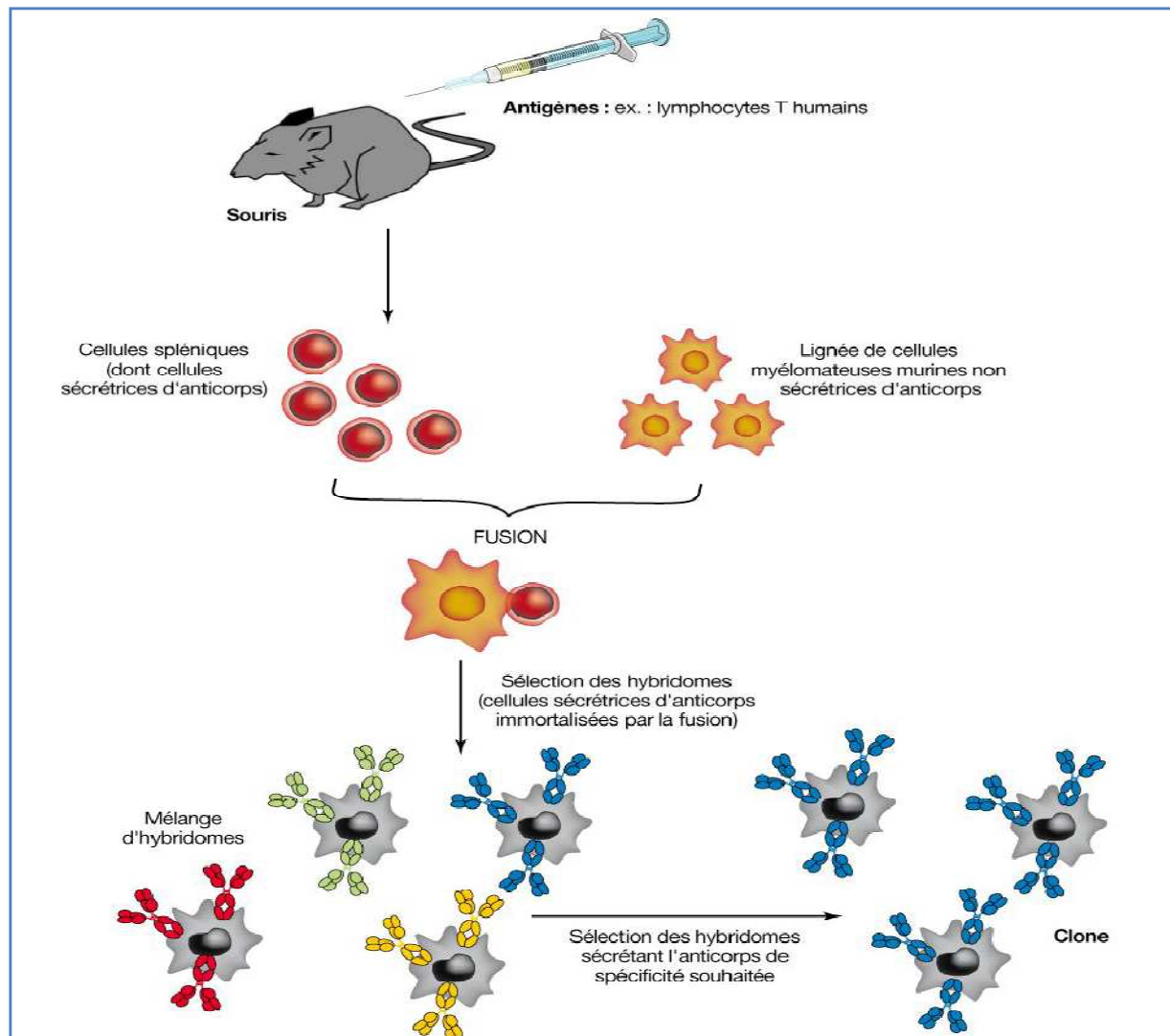


Figure 23 : Technique des hybridomes [106].

4. Le CD20 : molécule cible :

4.1. Structure :

Le rituximab, de par sa région variable Fab d'origine murine, a pour cible spécifique l'antigène CD20. Cette molécule est une phosphoprotéine transmembranaire non glycosylée de 297 acides aminés. Elle fait partie de la famille des MS4A (*membrane spanning four domains, superfamily A*) et est exprimée dans plus de 95% des cellules B des LNH [105].

Au niveau des lymphocytes T, elle n'est présente qu'en très faible quantité, inférieur à 5%. L'antigène CD20 est présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures (normaux et/ou néoplasiques) mais pas sur les souches hématopoïétiques, les pro-B, la grande majorité des plasmocytes et les autres tissus normaux.

L'administration de rituximab n'affecte donc pas les cellules souches ou le développement des précurseurs des cellules B. Ceci permet aux cellules B saines de se régénérer après le traitement, à partir des cellules et des précurseurs B, et de revenir à un niveau normal après un délai de quelques mois (9 à 12 mois).

Cela permet également de maintenir un taux d'immunoglobulines stables et d'éviter certaines infections. Le CD20 est utilisé comme marqueur précoce des cellules B [108].

L'antigène CD20 ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et n'est pas libéré de la surface cellulaire. De plus il ne circule pas sous forme libre dans le plasma. Ainsi l'anticorps dirigé contre le CD20 ne sera pas neutralisé avant d'avoir atteint sa cible cellulaire. Cette protéine est donc une cible idéale pour les anticorps monoclonaux.

Le gène codant pour la protéine CD20 se trouve sur le bras long du chromosome 11, entre les loci 12 et 13 (11q12-q13).

La protéine CD20 des lymphocytes B possède trois isoformes. La forme prédominante a une masse moléculaire de 33 kDa. Les deux autres formes (35 et 37kDa) sont moins répandues et ne représentent qu'une petite fraction des protéines CD20 totales. Ces trois formes résultent de la phosphorylation différentielle d'une seule espèce de protéine au niveau des résidus sérine et thréonine qui se trouve dans la partie cytoplasmique [109].

Cet antigène est constitué de quatre domaines transmembranaires avec une extrémité amine (N-terminal) et carboxy (C-terminal) localisées dans le cytoplasme.

Ce sont des sites potentiels de phosphorylation. Cette partie intracellulaire est associée à des protéines kinases appartenant à la famille des src : Lyn, Fyn, Lck [110]. La portion cytoplasmique est riche en sérine et thréonine.

Un court segment de la protéine (44 acides aminés), qui forme une boucle, entre le 3ème et le 4ème domaine est extracellulaire. Cette configuration bien ancrée dans la membrane protège contre le déversement de l'antigène. Dans la membrane plasmique la protéine CD20

n'est pas organisée en une forme monomérique mais en un complexe supramoléculaire associant des dimères ou des tétramères de CD20.

La structure secondaire de la boucle extracellulaire dépend de 2 résidus : alanine et proline en position respective 170 et 172. Une étude menée par l'équipe de Deans a montré qu'une mutation de ces résidus détruit les épitopes de tous les anticorps anti-CD20 testés sans perturber le complexe oligomérique. Ils sont donc indispensables à la fixation de l'anticorps sur le CD20 [111].

Le CD20 humain est identique à 73% au CD20 murin avec une grande similarité au niveau des séquences d'acides aminés des régions transmembranaires.

Le domaine extracellulaire diffère de 16 à 43 résidus incluant l'alanine en position 170 et la proline en position 172, ce qui peut expliquer pourquoi le rituximab ne se lie pas au CD20 murin. Cependant le remplacement de seulement 2 résidus au niveau des positions 170 et 172 dans la séquence murine par alanine et proline permet de reconstituer les épitopes reconnus par les anticorps monoclonaux anti-CD20 humain [111]

Le CD20 serait associé à d'autres protéines que les kinases : la protéine p75/80 (tyrosine phosphorylée, Cbp), CD40, MCHII. La liaison de l'Ac au CD20 peut donc interférer avec les fonctions associées de ces protéines. En effet, elle conduit à l'activation de la tyrosine kinase.

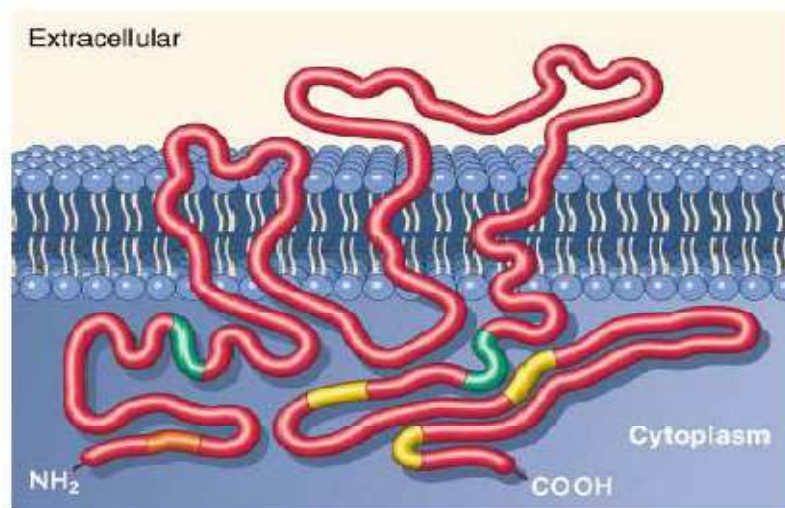


Figure 24 : Structure de l'antigène CD20 [112].

4.2. Rôle du CD20

Le CD20 est un antigène qui a la capacité de modifier la croissance et la différenciation des cellules B. *In vivo*, la fonction exacte reste largement inconnue car une souris déficiente en CD20 n'a pas de défauts apparents concernant les fonctions des cellules B [113].

Il semble que cette protéine intervient dans la fonctionnalité des lymphocytes B au sein de la réponse immunitaire B dépendante.

Elle intervient également dans la régulation de la croissance des cellules B, car son inhibition entraîne une altération du signal de transduction, avec blocage de la progression de la cellule dans le cycle cellulaire à la phase S/G2+M [105].

Cette molécule n'est pas phosphorylée dans les cellules B au repos mais le devient fortement après stimulation par un mitogène, prouvant ainsi son implication dans l'activation et la différenciation des cellules B.

La liaison de l'anticorps au CD20 génère un signal transmembranaire qui conduit à la phosphorylation de molécules, à l'activation de la tyrosine kinase et à l'expression d'oncogène c-myc [114].

Quelques données ont montré que le CD20 pourrait jouer un rôle important dans l'afflux de calcium à travers la membrane plasmique, maintenant la concentration intracellulaire de calcium et permettant l'activation des cellules B. Ainsi en modulant la concentration cytoplasmique de calcium, le CD20 jouerait un rôle dans la régulation de la prolifération des cellules B [107][115].

En effet, les variations de la concentration cytoplasmique de calcium déterminent le passage d'un cycle cellulaire à l'autre comme par exemple le passage de la phase G0 à G1 se fait par une augmentation de cette concentration ou le passage de la phase G1 à S se fait au contraire par une diminution de celle-ci. Compte-tenu du nombre important de résidus acides (chargés négativement), le CD20 semble former un canal ionique de type calcique au niveau de la membrane cellulaire.

De plus, cette protéine a une structure similaire à quelques canaux ioniques : chaque monomère de CD20 possède quatre domaines transmembranaires qui passent à travers la membrane et les extrémités amine et carboxy se situe dans le cytoplasme.

Le CD20 forme donc un oligomère multimérique dans la membrane comme certains canaux ioniques. Ainsi, il agit lui même comme un canal calcique et régule directement les flux de calcium dans les lymphocytes B [111].

5. Mécanismes d'action :

L'action du Rituximab est liée à la présence de l'antigène CD20 sur les lymphocytes B. Il y a en effet une diminution du nombre de molécule CD20 à la surface de ces cellules parallèlement à l'augmentation des concentrations du rituximab dues aux doses répétées.

La liaison du Rituximab sur le CD20 initie une cascade de signaux intracellulaires.

Les molécules de CD20 forment des dimères qui s'associent aux radeaux lipidiques après fixation du rituximab.

Les mécanismes d'action du Rituximab ne sont pas complètement élucidés à ce jour mais des études *in vitro* ont pu en mettre certains en évidence:

- **Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)**
- **Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)**
- **Apoptose**

5.1. La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC (antibody-dependent-cellular-cytotoxicity).

Cette cytotoxicité s'effectue par différentes cellules (monocytes , macrophages, cellules NK et aussi polynucléaires) capables de fixer la portion Fc du rituximab. Cette fixation s'effectue par les récepteurs des portions Fc (*Fcc-receptor*) dont il existe trois formes : des récepteurs activateurs de haute affinité (Fcc—RI ou CD64) et de faible affinité (Fcc-RIIIA ou CD16) et des récepteurs inhibiteurs (Fcc-RIIB ou CD32). Ces récepteurs ont un rôle majeur comme l'illustre le fait que les souris déficientes en Fcc-RIIB sont hypersensibles au mécanisme d'ADCC [116].

Ainsi, le polymorphisme de ces Fcc récepteurs est susceptible de moduler l'efficacité du rituximab, ce qui est l'un des premiers exemples de pharmacogénomie prédictive :

- dans un groupe de lymphomes folliculaires, une rémission complète induite par le rituximab est observée plus souvent chez les patients dont le polymorphisme du Fcc-RIIIA est caractérisé par une valine en position 158 (V158). Ce résidu valine, contrairement à une phénylalanine (F158), confère une affinité plus grande (X10) du Fcc-RIIIA pour les IgG1, comme le rituximab [117]. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude [118].

Dans cette étude, il a également été démontré que le polymorphisme d'un autre récepteur Fcc (Fcc-RIIA) peut également influencer la réponse au Rituximab. En effet, la présence en position 131 d'une histidine (H131) en remplacement d'une arginine (R131) augmente l'affinité et, de ce fait, l'efficacité du rituximab dans les lymphomes folliculaires. En revanche, dans les leucémies lymphoïdes chroniques, le polymorphisme du Fcc-RIIIA et Fcc-RIIB ne permet pas de prédire la réponse au rituximab [119]. Cette constatation démontre que le rituximab n'a probablement pas le même mode d'action en fonction du type cellulaire ;

- dans les maladies auto-immunes, un travail publié récemment a démontré que le polymorphisme du Fcc-RIIIA (158 V/158 V) pourrait moduler la déplétion en lymphocytes B. En revanche, il n'a pas été observé de corrélation avec le polymorphisme de Fcc-RIIA [120].

Cette ADCC semble aussi dépendante du complément [121]. En effet, le rituximab n'est pas capable de détruire des cellules T murines transfectées avec le CD20 humain si ces souris sont déficientes en C1q (C1q -/-) [122,123]. D'autres facteurs, en particulier certaines cytokines (IL2, IL12, IL15) pourraient augmenter cette activité cytotoxique [124]. De plus, les facteurs de croissance myéloïde (G-CSF et GM-CSF) agissent aussi en régulant l'expression des Fcy-R [125].

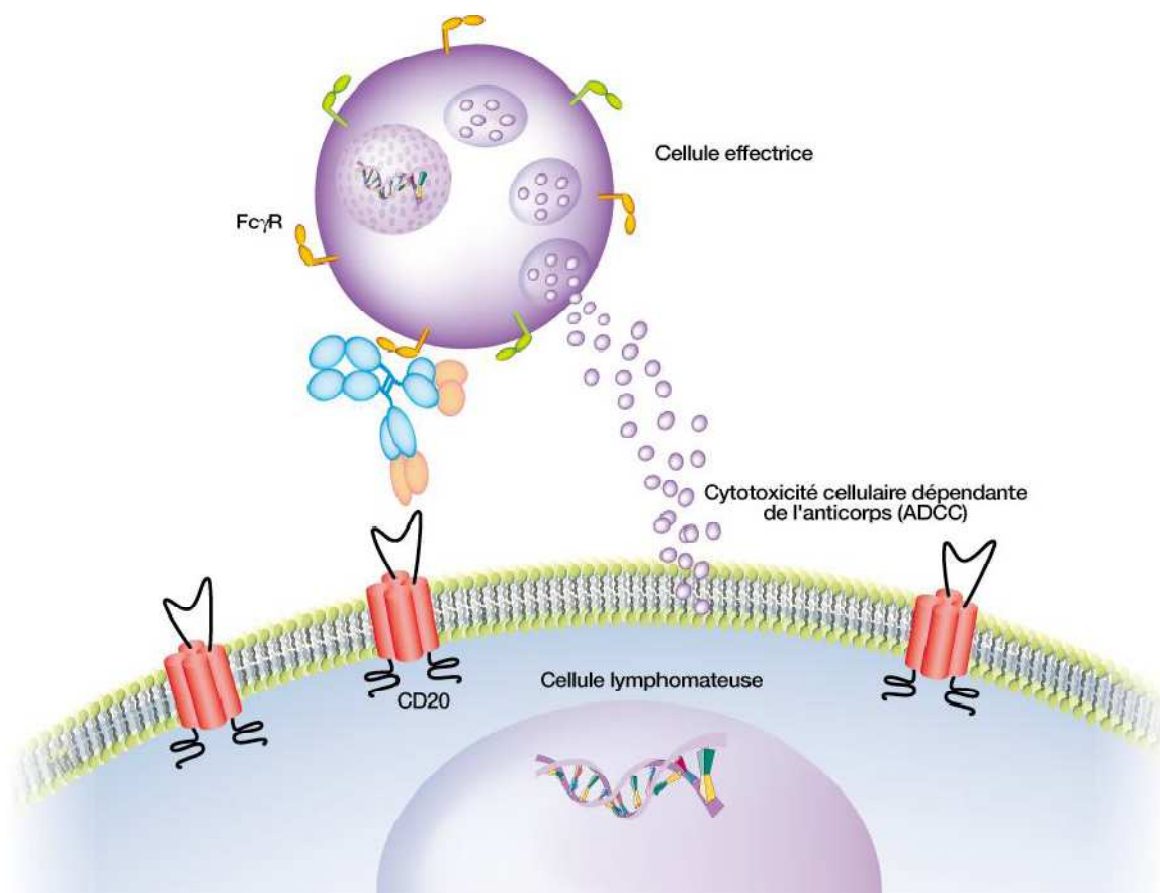


Figure 25 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) [106].

5.2. La cytotoxicité dépendante du complément ou CDC (complement-dependent cytotoxicity)

La CDC permet d'expliquer la lyse cellulaire par une activation du complément via la portion Fc de rituximab. Ce phénomène, démontré *in vitro*, a certainement une pertinence *in vivo*, même si sa corrélation avec l'efficacité clinique est discutable [126–127].

La régulation de ce mécanisme est liée aux protéines inhibitrices du complément, en particulier CD35 ou CR1 (*complement receptor type 1*), CD46 ou MCP (*membrane cofactor protein*), CD55 ou DAF (*decay accelerating factor*) et CD59 ou MIRL (*membrane inhibitor of reactive lysis*).

L'étude de l'expression de ces protéines inhibitrices du complément peut prédire in vitro l'efficacité de la CDC induite par le rituximab, mais la corrélation avec l'efficacité clinique est discutée [124,128, 129].

La sensibilité à la CDC semble également liée à d'autres phénomènes, notamment à la mobilité de la molécule CD20 dans les radeaux lipidiques (« lipidraft ») et à certaines protéines-kinases (PKC, PKA) [130].

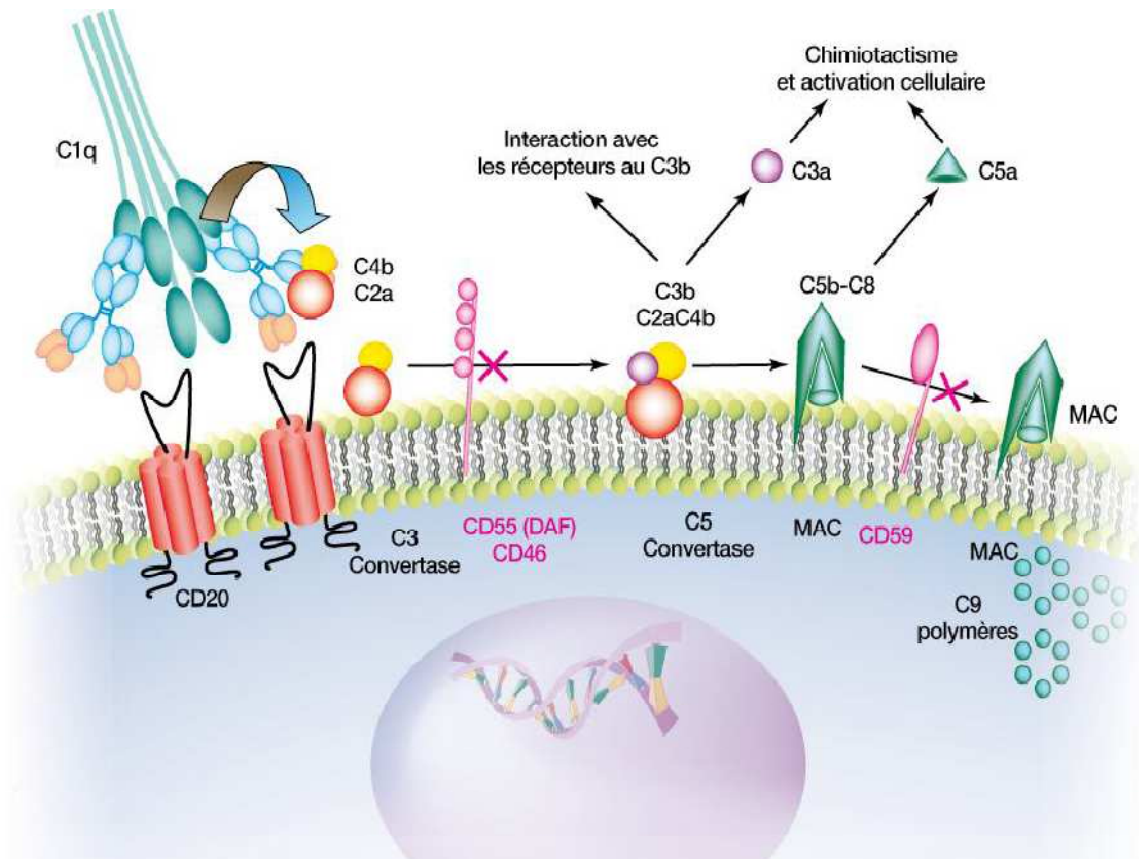


Figure 26 : Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC)[106].

5.3. Apoptose

Le rituximab est capable d'induire l'apoptose en particulier dans la LLC [131–132]. Cette apoptose ne semble pas dépendante de la voie du TNF (TNF R1) et de la voie Fas/Fas L mais plutôt de la voie mitochondriale (cytochrome C) aboutissant à l'activation de la caspase3. La fixation de l'Ac au CD20 entraîne un changement de conformation de la molécule CD20 à la suite d'une phosphorylation. Ceci conduit à une augmentation du flux calcique vers la cellule, la concentration intracellulaire de calcium augmente et le cycle cellulaire bloque en phase S.

Dans un modèle cellulaire très particulier (lignée lymphoïde 2 F7 dérivée d'un lymphome de Burkitt lié au VIH), il a été démontré que le rituximab était capable de réduire l'expression de Bcl-2 par la synthèse autocrine d'IL10 [133,134]. D'autres études ont démontré que le rituximab était aussi capable de réduire l'expression d'autres molécules anti-apoptotiques (XIAP, Mcl-1) [135].

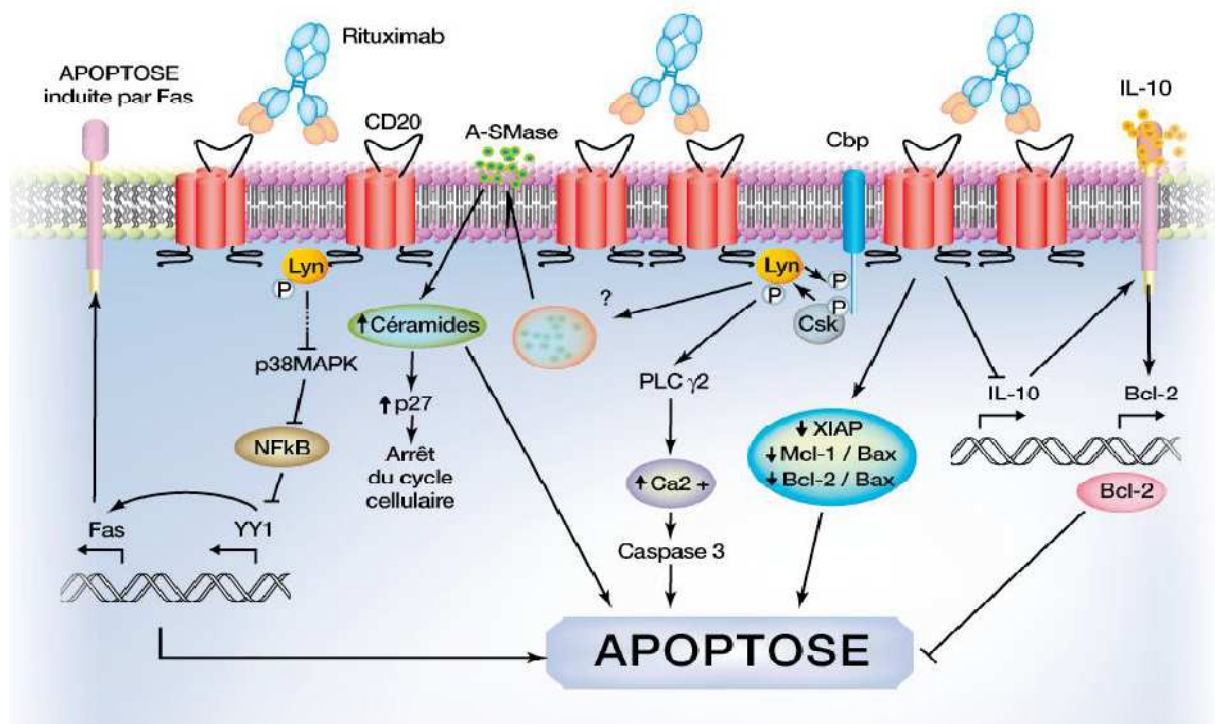


Figure 27 : Voies d'activation de l'apoptose [106].

6. Pharmacocinétique du rituximab :

L'administration de rituximab induit une déplétion lymphocytaire B marquée 24 à 48 heures après la première perfusion. La demi-vie du rituximab est estimée à 120 heures [136]. Néanmoins, pour des raisons inconnues, le rituximab est détecté dans le plasma des patients traités 6 à 9 mois après l'arrêt des perfusions. Il en découle que la déplétion B induite par le rituximab dure 6 à 9 mois. La récupération d'un pool lymphocytaire B normal ne survenant pas avant 9 à 12 mois après la fin du traitement.

7. Indication du RTX dans les AHAI :

Dans les anémies hémolytiques à auto-anticorps « chauds », le rituximab est prescrit en 2^{ème} ligne en cas de corticodépendance ou corticorésistance. Comme il est indiqué en première intention en cas de contre-indication à la corticothérapie.

Dans la maladie des agglutinines froides, pour laquelle aucun traitement n'est actuellement véritablement efficace, paraît être également une bonne indication, comme il a été constaté chez nos patientes.

8. Présentation :

MABTHERA® 100 mg (10 mg/ml) - MABTHERA® 500 mg (10mg/ml):

Solution à diluer pour perfusion. Chaque solution contient 10 mg /ml de rituximab.

MabThera® 100mg: chaque flacon à usage unique contient 100 mg de Rituximab.

MabThera® 500 mg : chaque flacon à usage unique contient 500 mg de Rituximab.

9. Posologie et mode d'administration :

Le protocole thérapeutique temporaire nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur [137].

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit **375 mg/m² de surface corporelle**

administrés en perfusion I.V, une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives [137].

Une prémédication par un glucocorticoïde, un antipyrétique et un antihistaminique doit être systématiquement instaurés avant chaque perfusion de MabThera®. Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de début d'un syndrome de relargage cytokinique.

10. Contre –indications :

- Une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines.
- Infections sévères évolutives.
- Insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association (NYHA) Classe IV) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée.

11. Grossesse :

Les IgG sont connues pour traverser la barrière foeto-placentaire. Chez l'Homme, aucune étude clinique n'a mesuré les taux de lymphocytes B chez le nouveau-né après exposition maternelle au MabThera®. Il n'existe pas de données pertinentes, ni de données bien contrôlées d'études chez la femme enceinte, cependant une déplétion transitoire en lymphocytes B et une lymphocytopénie ont été rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu du rituximab durant leur grossesse. Pour ces raisons, MabThera® ne doit pas être administré à la femme enceinte, sauf dans les cas où le bénéfice attendu paraît être supérieur au risque potentiel.

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par MabThera® et pendant 12 mois après son arrêt. Les études de toxicité effectuées chez le singe cynomolgus n'ont pas révélé d'embryo-toxicité in utero. La descendance de femelles exposées à MabThera® présentait une déplétion en lymphocytes B pendant la phase postnatale.

12. Allaitement :

Le passage du rituximab dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par MabThera® et pendant 12 mois après son arrêt.

13. Les effets indésirables :

Le profil général de tolérance de MabThera® dans le lymphome non hodgkinien est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la mise sur le marché. Ces patients ont principalement été traités avec MabThera® en monothérapie (en traitement d'induction ou en traitement d'entretien après un traitement d'induction) ou en association à une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant du MabThera® étaient des réactions liées à la perfusion, qui sont survenues lors de la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence des symptômes liés à la perfusion diminue considérablement lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1 % après la huitième cure de MabThera®.

Des événements infectieux (principalement bactériens et viraux) sont survenus chez approximativement 30 à 55 % des patients atteints de lymphome non-hodgkinien au cours des études cliniques. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ou observés étaient :

- Des réactions liées à la perfusion (incluant le syndrome de relargage cytokinique).
- Des infections.
- Des événements cardio-vasculaires.

D'autres effets indésirables graves tels que des réactivations d'hépatite B et des leuco-encéphalopathies multifocales progressives (LEMP) [138].

Chez l'enfant souffrant d'une cytopénie auto-immune traitée par rituximab, une hypogammaglobulinémie profonde et durable peut être observée [139].

Cette hypogammaglobulinémie pourrait être favorisée par des traitements immuno-modulateurs associés et par la répétition des cycles du rituximab. Il se pourrait également qu'au cours des cytopénies auto-immunes de l'enfant, la fréquence des déficits immunitaires primitifs B soit plus importante, mais cela n'est pas démontré.

B. Efficacité du Rituximab dans les anémies hémolytiques autoimmunes.

1. Efficacité du Rituximab dans les AHAI à auto anticorps chauds :

Le rituximab a élargi le répertoire thérapeutique des AHAI à auto anticorps chauds (AHAIC).

L'utilisation la plus appropriée du RTX reste cependant à définir en particulier la dose, la durée du traitement et sa position par rapport au traitement établi y compris la splénectomie.

Les données disponibles bien qu'elles rapportent toujours une certaine efficacité du rituximab dans les AHAI à auto anticorps chauds, elles sont loin d'être robustes : pratiquement toutes les études publiées sont rétrospectives avec des critères d'inclusion mal définis, des critères de réponse hétérogènes, mélange des cas primaires et secondaires, dose variable du RTX et du nombre des cycles [140].

Une étude prospective danoise est une exception remarquable [141] où les enquêteurs danois ont démontré que les études randomisées visant à définir le rôle du RTX dans les AHAI à autoanticorps chauds sont réalisables même dans des pays relativement petits. Toutefois, ces études restent désespérément rares : neuf études peuvent être identifiées sur **clinicaltrials.gov** avec l'utilisation du rituximab et AHAI comme mots clés dont seulement trois études de phase 3 sont randomisées et aucune n'est ouverte pour le recrutement.

Plusieurs rapports de cas et séries rétrospectives ont montré que le traitement des patients atteints des AHAIC réfractaires ou en rechute par le RTX est associé à un taux de réponse globale de 70% à 80% avec une durée de réponse médiane de 1 à 2 ans (Tableau III) [140]. Toutefois, similairement à l'utilisation de stéroïdes dans cette maladie, les rechutes sont fréquentes [142]. Le délai médian de réponse est de 4 à 6 semaines après la première dose du RTX, bien que les réponses dans la première semaine (probablement en raison de l'hypothèse de leur complexe immun) et après 3 mois ne sont pas rares, comme il a

été constaté chez nos deux premières patientes. Un inconvénient majeur de ces conclusions est le fait que la comparaison entre les différentes séries est très difficile étant donné l'énorme hétérogénéité des critères utilisés pour définir les réponses.

Dans cinq études incluant plus de 30 patients, les facteurs de prédiction pour la réponse au RTX ont été analysés [143,144,145,146]. Dans quatre études ayant pour objet la comparaison des réponses correspondantes aussi bien aux AHAIc qu'à la maladie des agglutinines froides(MAF), il s'est avéré que la réponse est supérieure pour les AHAIc dans trois études [143,144,145] alors qu'aucune différence du taux de réponse n'a été observée dans l'étude de **Peñalver et al** [146].

En ce qui concerne l'étude GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases), cette différence a été observée chez les patients ayant reçu une faible dose du RTX alors qu'aucune différence significative du taux de réponse n'a été notée après le traitement avec une dose conventionnelle du RTX [143]. En outre, dans la même étude, un taux de réponse accru était associé au jeune âge et avec un intervalle plus court entre le traitement et le diagnostic chez les patients recevant une faible dose du RTX.

Pour GIMEMA, et pour les patients ayant reçu une dose conventionnelle du RTX comme dans les quatre autres publications, on ne pouvait identifier une différence dans les résultats (généralement le taux de réponse) par rapport à l'âge, le sexe, la durée de la maladie, la splénectomie antérieure, la présence d'une maladie sous-jacente et l'association du RTX avec d'autres médicaments immunosuppresseurs, ou la réponse aux traitements antérieurs.

Il est à noter que pour notre patiente ayant une AHAIc, on n'avait pas eu recours à la splénectomie.

Ainsi, aucun paramètre validé relatif à un prétraitement clinique ou biochimique ne prévoit les résultats qui s'ensuivent à un traitement par le rituximab, sauf un meilleur taux de réponse dans les AHAIc par rapport à la (MAF) et, peut-être, le jeune âge ainsi que le traitement précoce chez les patients recevant une faible dose du RTX [143,147].

Dans une méta-analyse publiée récemment de 21 études, le jeune âge et l'AHAI à auto anticorps chauds ont été confirmés comme facteurs prédictifs du taux de réponse globale et complète après le traitement par le RTX [148].

Plusieurs centaines de patients ont été traités par le rituximab, mais les résultats ne peuvent pas toujours être attribués à une monothérapie par ce dernier. Le RTX est utilisé en deuxième intention chez les patients non-répondeurs qui ont été traités récemment avec d'autres médicaments ou ayant reçu le rituximab pendant le traitement avec d'autres drogues [149-150].

Par conséquent, un effet additif ne peut pas toujours être exclu. Jusqu'à présent, il n'y a pas d'études connues qui ont abordé l'utilisation du RTX en monothérapie de première ligne dans les AHAI. Chez nos trois patientes, le RTX a été initié en l'association à la corticothérapie.

En outre, il est évident que le RTX entraîne, bien que rarement, des effets secondaires graves notamment les infections, la maladie sérique, la détresse respiratoire aiguë, la leucoencéphalopathie multifocale progressive et probablement l'induction d'un lymphome malin [151-152]. Pour ce qui est de notre patiente, aucun effet indésirable n'a été constaté et la tolérance aussi bien clinique que biologique était bonne.

De plus, des études de suivi excédant cinq ans font défaut et les effets secondaires graves à long terme ne peuvent pas être exclus. Plus important encore, au cours de la dernière décennie, le médicament en question a aussi été largement utilisé dans le traitement de la thrombopénie auto-immune (TAI). Un essai multicentrique récent, en double aveugle, contrôlé contre placebo n'appuie pas les résultats initiaux chez les patients atteints de la TAI, ce qui est assez similaire aux AHAI à peu près dans la plupart des aspects, y compris la pathogenèse et le traitement [153]. La majorité des patients (60-70%) répondent bien au traitement par le RTX mais uniquement 20% peuvent atteindre au minimum une rémission de cinq ans [154,155,149]. **Kathleen A et al** rapportent le cas inhabituel d'un malade présentant une AHAIc sévère et réfractaire qui a bénéficié de trois cures du RTX où la durée de la rémission complète de la première cure était de 25 mois, la deuxième de 8 mois et la dernière de 5 ans [156].

L'effet du traitement par le RTX est imprévisible et est généralement non brusque. Le fait que l'effet immédiat du traitement pour des cas isolés peut être lié à la saturation transitoire des macrophages due à la masse des lymphocytes B détruites plutôt qu'à la modulation immunitaire, reste spéculatif [157].

Quels que soient les mécanismes conduisant à une réponse rapide ou retardée, les données liées au traitement des AHAI par le RTX ont été générées à partir d'études et patients hétérogènes. Aucune étude randomisée comparant un traitement standard avec le rituximab en monothérapie n'a été réalisée. En outre, de nombreux patients traités avaient une leucémie ou un lymphome lymphocytaire chronique et le traitement par le rituximab a été non seulement justifié, mais aussi clairement indiqué. Il est à mentionner que l'effet bénéfique du RTX est beaucoup mieux chez les nouveaux-nés et les enfants que chez les patients adultes atteints d'AHAI. La question concernant les effets secondaires durables chez des enfants n'est pas encore bien étudiée.

De toute évidence, le traitement initial par le RTX est raisonnable chez de rares patients atteints d'AHAIc secondaire à une maladie nécessitant un anti-CD20 tel que les formes sévères de lymphome de bas grade et la leucémie lymphoïde chronique, et en cas de contre-indication à la corticothérapie. Les patients pourraient également bénéficier d'un traitement par le RTX en première intention.

Pour les patients en rechute ou réfractaires aux stéroïdes, la splénectomie reste une option valable. Cependant, le rituximab est une alternative qui semble gagner une acceptation plus large, en particulier chez les patients à haut risque chirurgical ou qui choisissent de ne pas subir une intervention chirurgicale comme l'illustre l'augmentation du nombre de séries de patients publiées au cours des dernières années (Tableau III). Les taux de réponse ne diffèrent pas significativement de ceux observés après la splénectomie mais la durée de la réponse peut être plus courte. Cependant, plusieurs cures par le RTX peuvent être administrées avec succès après la rechute [140].

Un suivi plus long après le traitement avec une faible dose du RTX est nécessaire avant qu'il puisse être recommandé dans la pratique quotidienne. L'entretien par le RTX devrait être évalué dans des maladies auto-immunes tels que les AHAI, en particulier chez les patients en rechute, car le trouble immunologique sous-jacent persiste chez la plupart des patients. Et ce, même après un traitement réussi, quelle que soit sa nature. Situation semblable pour une de nos trois patientes dont le traitement par le RTX a été entretenu pendant 6 mois.

Enfin, les essais cliniques se développent dans le domaine de l'anémie hémolytique auto-immune, en particulier depuis l'introduction des anticorps monoclonaux. Tout de même,

des définitions consensuelles des réponses au traitement devraient être mises en œuvre pour permettre des comparaisons valables entre les études [140].

2. Efficacité du Rituximab dans la maladie des agglutinines froides :

La disponibilité du RTX au cours des 10-15 dernières années a considérablement changé le traitement de la maladie des agglutinines froides (MAF), puisque ce médicament est dirigé contre le clone des cellules B pathogène, qui est détecté chez la majorité des patients par la cytométrie en flux et / ou par l'immunohistochimie [158,159,160]. La posologie standard a été rapportée efficace chez environ 60% des cas, avec une durée de réponse d'un an. Et ce, à la fois dans plusieurs rapports de cas et dans les grands essais prospectifs publiés mais qui sont non contrôlés [149]. La durée médiane de la réponse était de 1 à 2 mois et les réponses ont été observées après une deuxième et même une troisième prise, en cas de rechute.

Le RTX donne des résultats très prometteurs, même si le taux de rémission complète (RC) est relativement faible. En plus d'une multitude de petites séries rétrospectives, les données relatives à l'utilisation du rituximab dans la MAF proviennent presque exclusivement de la littérature scandinave.

Ainsi, **Berentsen S et al [161]** ont étudié l'utilisation du RTX dans la MAF dans une étude prospective incluant 27 patients qui a débouché sur un taux de réponse globale de 54%, mais un taux de RC de seulement 3%. Aussi, dans une autre étude rétrospective, **Berentsen S et al [159]** ont-ils testé l'utilisation du RTX chez 86 patients ayant une MAF où 66 parmi ces derniers avaient un lymphome. De plus, parmi ces 66 patients, 50(76%) avaient un lymphome non hodgkinien à cellules B dont 60% ont répondu au rituximab en monothérapie ou en thérapie combinée. **Layios N et al [162]**, rapportent le cas d'un patient âgé de 67 ans réfractaire aux autres traitements mais qui a obtenu une rémission après administration du rituximab, et chez qui, aucune hémolyse n'a été observée 7 mois après la fin du traitement.

Dans un essai clinique ouvert, prospectif et multicentrique, l'administration du rituximab a été jugée efficace pour le traitement de la maladie chronique des agglutinines froides (MCAF). Le taux de réponse globale était de 45% (n = 20), avec un cas qui a connu une rémission complète (RC) et huit cas ayant connu une rémission partielle (RP). Pour ce

qui est des patients avec (MAFC) idiopathique, il a été enregistré un cas représentant une RC et trois une RP (4 de 13, 31%), tandis que les patients atteints de (MCAF) secondaire représentaient cinq RP (5 sur 7; 71%). Le délai médian de réponse maximale était de 3 mois (extrêmes:1-5 mois). Quant à la durée médiane de la réponse, elle était de 6,5 mois (extrêmes:2-10 mois). Six patients rechutent dans les 48 semaines de suivi [163].

Sur la base de toutes les observations sus-citées, le rituximab apporte une thérapeutique efficace à la maladie des agglutinines froides.

La MAF constitue une indication potentielle du rituximab comme l'ont suggéré, dès novembre 1998, Lee et Kueck [164] puisqu'il s'agit d'un syndrome lymphoprolifératif B à part entière qui est à l'origine de la production des autoanticorps. Vingt-trois observations d'anémies hémolytiques par agglutinines froides traitées par le RTX ont été publiées [164]. Treize d'entre elles concernaient des patients présentant un LNH indolent (connu depuis plus de deux ans dans 11 cas) [164,165] et dix une forme « primitive » [166,167] dont une anémie mixte (autoanticorps chauds et froids associés). Parmi les 13 lymphomes, il y a eu 12 répondeurs dont cinq présentaient une rémission complète (pour une d'entre elles, le rituximab était associé à de l'IFNa2a maintenu pendant 16 semaines). Le délai de réponse observé était en moyenne d'un mois (14 jours à trois mois) et la durée de réponse s'échelonnait entre deux et 12 mois. Seuls deux patients, ayant rechuté cinq et six mois après le traitement, ont de nouveau été traités avec succès par une seconde série de quatre perfusions du rituximab permettant une nouvelle réponse dans les deux cas [168]. Parmi les dix formes primitives, il y a eu neuf rémissions complètes (dont fait partie l'anémie mixte). Le délai de réponse observé était en moyenne d'un mois (huit jours à deux mois) et la durée de réponse s'échelonnait entre deux mois et 3,5 ans (à la date de la publication). Globalement, si l'on rassemble 23 observations, à l'exception de quatre patients naïfs de tout traitement, le rituximab a été utilisé après échec de multiples lignes thérapeutiques dont la corticothérapie 17 fois sur 19. Le taux de réponse est de 21 sur 23 (dont 14 rémissions complètes). Les rémissions partielles permettent, en général, une correction de l'anémie mais il persiste des stigmates d'hémolyse et souvent, s'il est recherché, un infiltrat médullaire résiduel. Il semble que l'association rituximab—corticoïdes soit synergique in vitro en majorant la cytotoxicité du rituximab, indépendamment du complément. De plus, comme le suggère le cas décrit par

Pulik et al, 2002, une rechute précoce après administration de rituximab ne préjuge pas de la réponse ultérieure et peut justifier une modification du protocole de perfusion [169]. À notre connaissance, aucun cas d'AHAI chronique par agglutinines froides en rémission complète n'avait été rapporté avant l'ère du rituximab. .

Pour améliorer le taux et la durée de réponse, **Berentsen et al [170]** ont récemment réalisé un essai prospectif non contrôlé avec la combinaison rituximab + fludarabine (un analogue de la purine utilisé dans plusieurs maladies lymphoprolifératives) chez des patients souffrant d'une MAF primaire. Les auteurs ont observé un taux de réponse globale de 76% et une rémission complète chez 21% des patients. En outre, la durée de réponse estimée était supérieure à 66 mois et un effet a été constaté chez des patients qui n'avaient pas répondu au rituximab en monothérapie. Toutefois, contrairement au traitement par rituximab seul, dont le profil de toxicité est favorable, le traitement combiné a donné plus souvent (41%) lieu à des effets secondaires hématologiques de grade 3-4.

En conclusion, le RTX constitue donc une alternative thérapeutique séduisante au traitement de la maladie des agglutinines froides et il est maintenant recommandé comme traitement de première ligne, bien que des rémissions complètes et durables sont rares.

Tableau III : Les données cliniques évaluant l'efficacité du rituximab dans le traitement d'AHAI :

Séries	Type d'AHAI	Nombre de patients	Age (ans)	Splénectomie antérieure	Durée de réponse (mois)
Penãlver (2010) [146]	AHAIC	27	20-86	13	6+ SI RC
Barcellini (2013) [171]	AHAIC	18	19-79	0	36+
Maung (2013) [154]	AHAIC	34	14-83	3	6-60
Birgens (2013) [141]	AHAIC	32	35-90	0	36+
Roumier (2014)[155]	AHAIC	25	30-76	NR	50%rechutent après 14±8 mois
Berentsen S(2004) [161]	MAF	27	71	NR	11
Notre série	AHAIC	1	50	0	48
	MAF	2	62	0	6-48



CONCLUSION



L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est définie stricto sensu par l'association d'une anémie, de signes d'hémolyse et la mise en évidence d'auto-anticorps fixés sur la membrane des hématies.

Elle est un événement rare, s'observant à tout âge avec une prédominance féminine.

La détermination du type de l'AHA est une étape capitale de la démarche diagnostique et doit tenir compte non seulement des propriétés immunochimiques de l'auto-anticorps en cause mais aussi de l'existence ou non d'une pathologie sous-jacente.

Le diagnostic de l'AHA repose sur une interprétation simple mais rigoureuse des paramètres immuno-hématologiques et un certain nombre d'examens complémentaires sont également nécessaires afin de ne pas méconnaître une maladie associée.

L'AHA pose de sérieux problèmes thérapeutiques avec une corticodépendance de haut seuil ou une corticorésistance parfois .

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, qui induit une déplétion lymphoïde profonde et prolongée, de durée variable sans risque infectieux important. Il constitue une modalité thérapeutique très intéressante dans l'arsenal thérapeutique des AHA démontrée par notre étude et par plusieurs études rétrospectives.

La posologie recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle administrée en perfusion I.V, une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, hors autorisation de mise sur le marché.

Le rituximab semble particulièrement efficace, aussi bien dans les anémies hémolytiques à autoanticorps chaud avec un taux de réponse globale de 70% à 80% et une durée de réponse moyenne de 1 à 2 ans que pour les patients atteints de la maladie des agglutinines froides chez qui aucune rémission complète n'avait été décrite avant l'utilisation du rituximab. De plus, il est relativement bien toléré.

Aussi, l'efficacité du RTX semble-t-elle supérieure dans les séries ayant inclus des patients jeunes, et meilleure dans les AHA à anticorps chauds avec une réponse globale proche de 80 % comparativement aux MAF où la réponse globale est de 60 %.

Ainsi, le rituximab est une option thérapeutique efficace et bien tolérée dans les anémies hémolytiques auto-immunes après échec des traitements consensuels.



RESUMES



RESUME

Titre : Intérêt du rituximab dans les anémies hémolytiques auto-immunes : A propos de 3 cas et revue de la littérature

Auteur : Sninate Sanae .

Mots clés : Le rituximab, anti-CD20, anémie hémolytique auto-immune, test de coombs direct

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 dirigé contre les lymphocytes B. Son indication principale est le traitement des lymphomes malins folliculaires ou agressifs à grandes cellules.

Un traitement par Rituximab entraîne une déplétion profonde mais transitoire en lymphocytes B dans le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Cet effet a suscité l'intérêt du rituximab dans les maladies auto-immunes en interférant avec la production d'anticorps pathologiques.

L'anémie hémolytique auto-immune est maladie auto-immune caractérisée par une corticodépendance fréquente chez les deux tiers des cas, avec une cortico-résistance dans 10 à 15% des cas.

Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab dans l'anémie hémolytique auto-immune, nous avons rapporté les observations de trois patientes dont la médiane d'âge est de 59 ans atteintes d'une anémie hémolytique auto-immune réfractaire aux traitements conventionnels et traitées par Rituximab.

Il s'agit d'une maladie des agglutinines froides idiopathique dans les 2 premiers cas, et d'une anémie hémolytique auto-immune à autoanticorps chaud associée à une colite ulcéreuse dans le troisième cas.

En terme d'efficacité, nos trois patientes ont répondu avec succès au rituximab après échec du traitement consensuel avec une durée de rémission complète variant, chez les trois patientes, entre 6 et 48 mois. Le sevrage corticoïde était possible chez deux patientes.

Pour ce qui est de la tolérance qui a été globalement bonne, il a été noté une augmentation initiale du LDH réactionnelle après l'initiation du rituximab chez la première patiente d'évolution spontanément favorable sans aucune adaptation des doses, au moment où aucun effet indésirable n'a été constaté pour les 2 dernières patientes.

En conclusion, le rituximab est une biothérapie intéressante, efficace et bien tolérée pour le traitement des anémies hémolytiques auto-immunes après échec des traitements conventionnels.

SUMMARY

Title : interest of rituximab in autoimmune hemolytic anemia ,about three cases and review of literature

Done by: sninate sanae .

Keywords : rituximab, anti-CD20, autoimmune hemolytic anemia, test of direct Coombs

Rituximab is an anti-CD20 chimeric monoclonal antibody directed against B cells. Its main indication is the treatment of malignant lymphoma or aggressive follicular large cell.

Treatment with rituximab leads to a profound but transient depletion of B cells in peripheral blood and lymphoid tissues. This effect has attracted the interest of rituximab in autoimmune diseases by interfering with the production of pathological antibodies.

Autoimmune hemolytic anemia is autoimmune disease characterized by frequent corticoid dependence in two thirds of cases, a steroid-resistance in 10 to 15% of cases.

To evaluate the efficacy and safety of rituximab in AIHA, we reported the observations of three patients whose median age is 59 years suffering from hemolytic autoimmune anemia refractory to conventional therapy and treated by Rituximab.

It is a idiopathic cold agglutinin disease in the first two cases, and warm antibody autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis in the third case.

In terms of efficiency, our three patients responded successfully to rituximab after failure of consensual treatment , with the duration of complete response for three patients is 6 to 48 months. The steroid withdrawal was possible in two patients.

In terms of tolerance that has been generally good, it was noted an initial increase of LDH after initiation of rituximab in the first patient spontaneously favorable evolution without any dose adjustments , when no adverse effects were observed for the last 2 patients.

In conclusion, rituximab is an interesting effective and well tolerated biotherapy for treatment of autoimmune hemolytic anemia after failure of conventional treatments.

ملخص

العنوان: فائدة الريتوكسيماب في فقر الدم الانحلالي الذاتي, دراسة ثلاث حالات ومراجعة المعطيات الأدبية

من طرف: سناء اسنينات.

الكلمات الأساسية : الريتوكسيماب- جسم مضاد جزيئة C20. فقر الدم الانحلالي الذاتي , اختبار الكومبس المباشر.

ريتوكسيماب هو مضاد لل CD20 خيالية الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الموجهة ضد الخلايا البائية . الذي يعد العلاج الرئيسي للأورام اللمفاوية الخبيثة أو عدوانية مسامي ذات خلية كبيرة. العلاج مع ريتوكسيماب يؤدي إلى استنزاف عميق ولكن عابر من الخلايا البائية في الدم المحيطي والأنسجة اللمفاوية وقد اجتذب هذا التأثير لمصلحة ريتوكسيماب في أمراض المناعة الذاتية عن طريق التداخل مع إنتاج الأجسام المضادة المرضية. فقر الدم الانحلالي الذاتي هو داء المناعة الذاتية الذي يتميز بلكورتيكوستيرويد في ثلثي الحالات وبالمقاومة لستيرويد 15% إلى 10% من الحالات.

بهدف تقييم فعالية الريتوكسيماب في فقر الدم الانحلالي الذاتي، قمنا بمعاينة ثلاث مريضات متوسط عمرهن 59 سنة مصابات بفقر الدم الانحلالي الذاتي المقاوم للعلاج التقليدي من حيث الفعالية ، فقد استجابت أجسام المريضات لريتوكسيماب بعد فشل العلاج التقليدي مع فترة استجابة كاملة تتراوح ما بين 6 أشهر و 48 شهرا. وكان التوقف عن تناول لكورتيكوستيرويد ممكن عند اثنتين من المريضات.

من حيث الأعراض الجانبية التي كانت جيدة عموما، لوحظ زيادة أولية من LDH بعد بدء ريتوكسيماب عند المريضة الأولى مع تطور إيجابي و عفوي من دون أي تعديلات في الجرعات بسرعة إلى المعدل الطبيعي لها فحين فقد لوحظ عدم وجود آثار سلبية على المريضة الثانية والأخيرة.

أخيرا يمكن الاستخلاص أن الريتوكسيماب علاج فعال في فقر الدم الانحلالي الذاتي بعد فشل الأدوية التقليدية.



Bibliographie



- [1] **Philippe P** .Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. Presse Med. **2007**; 36: 1959–69.
- [2] **Michel M**. Anémies hémolytiques auto-immunes. 13-006-D-20_2009.
- [3] **Michel G, Quartier P, Pondaré C, Monpoux F, Leblanc T, Nelken B, Lutz P, Blouin P, Yacouben K, Robert A, Stephan J.L, et al**. Épidémiologie et prise en charge des anémies hémolytiques 514 aiguës et chroniques de l'enfant / Archives de pédiatrie 13 -**2006**- 511–521 .
- [4] **Rochant H**. Anémies hémolytiques auto-immunes. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-006-D-20, **1999**, 19 p.
- [5] **Dameshek W, Schwartz SO** .the présence of hemolysins in acute hemolytic anemia : préliminary note .N Eng J Med 1938 ;218 :75-80.
- [6] **Weiner AS**. A new test (blocking test) for Rh sensitization. Proc Soc Exp Biol NY 56:173-176, 1944
- [7] **Dacies J**. The hemolytic anaemias.vol3. The autoimmune haemolytic anaemias London : chrcill Livingsstone, **1992** : 1-528.
- [8] **Gehre BC, Friedberg RC**. Autoimmune haemolytic anemia. Am J Hematol **2002** ,69 : 258- 71.
- [9] **Motta M, Cavazza A, Miclioni C et al**.Autoimmune haemolytic anaemia in a newborn infant.Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition **2003**, 88 : F 341
- [10] **Michel M** .Anémies hémolytiques auto-immunes. Revue de médecine interne 29 - **2008**- 105–114.
- [11] **Bumester GR, Pezzutto A. Et AL** .Atlas de poche D'immunologie. médecine/ science. N° d'éditeur 10532 - N° d'imprimeur 50824 - Dépôt légal novembre 2000.
- [12] **Wendell F, Hillmen P and Aland D**. Immune-Mediated hémolytic Anemia. Hematology **2004** (1) 48-54.
- [13] **Boackle SA, Holers VM**. Role of complement in the developement of autoimmunity. Curr Dir Autoimmun. **2003** ; 6 : 154-68.
- [14] **Bloma AM, Hallströmb T, Riesbeckb K and AL**. Complement evasion strategies of pathogens-Acquisition of inhibitors and Beyond. 0.1016/j.molimm.**2009**.04.025.
- [15] **Dragon-Durey M-A, Fremeaux-Bacchi V**. Déficits en protéines du complément en pathologie humaine. Presse Med. **2006**; 35: 861-70

- [16] **Beaumont C, Canonne-Hergaux F** .Erythrophagocytose et recyclage du fer hémérique dans les conditions normales et pathologiques ; régulation par l'hépcidine C. / Transfusion Clinique et Biologique 12 -**2005**- 123–130
- [17] **Bruno Varet A**. Cytopénies auto-immunes, Supplément au N°349, Revue Française des Laboratoires, **2003**.
- [18] **Jean-Luc D, MD, FRCPC**, Anémie hémolytique : approche générale. Ann Biol Clin Qué- **2006**;43(2):34-40.
- [19] **Pablo O, Guillaume D**. Auto anticorps, tolérance et auto-immunité. Pathologie Biologie 51 -**2003**- 297–304.
- [20] **Dessaint J-P**. Tolérance ou réactivité aux allergènes. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 46 (**2006**) 125–127.
- [21] **Coutinho A, Kazatchkine MD**. Autoimmunity.Physiology and disease. New York : John Wiley and sons Inc, **1994**.
- [22] **Mouthon L, Sebastien LD** et al. La reconnaissance immunologique du soi : quelles frontières entre autoréactivité physiologique et pathologie auto-immune. Médecine/sciences **1999**, 15 : 30-7.
- [23] **Bach J-F, Chatenoud L**. Immunologie quatrième édition. Médecine/science **2002** P : 253-296.
- [24] **Moreau JF, Julie DM, Jean-Luc T** et al. Lymphocytes T (cellules T et immunité cellulaire). Revue du praticien, **2000**, 19, 2183- 2193.
- [25] **Bach JF**. Immunologie troisième édition **1990**.
- [26] **Puissant B** Thymus function and autoimmunity. Revue de médecine interne 25 -**2004**- 562–572.
- [27] **Vazquez-Lopez ME, Fernandez-Iglisias JL**, Autoimmune hemolytic anemia due to biphasic hemolysin. An Pediatr (Barc) **2003** ; 59 ; 194_195.
- [28] **Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. and al**. The pathology of autoimmune haemolytic anemia. J Clin Pathol **1992**;45:1047-52.
- [29] **Petz LD, Garraty G**. Immune haemolytic anemias. Philadelphia PA: Churchill Livingstone; **2004**.
- [30] **Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, et al**. characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults ; retrospective analysis of 83 cases. Revue méd. interne ; **2002** ; NOV. 23(11) ; 901-9.

- [31] **Brouet JC.** Anémies hémolytiques auto-immunes (étiologie, diagnostique, traitement). *Revue du praticien*, **2002**, 50, 567-571.
- [32] **Chaplin H, Cohe R, Bloomberg G, Kaplan HJ, Moore JA, Dorner I. and al.** Pregnancy and idiopathic autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol* **1973**; 24:219-29.
- [33] **Young AL, Moon KK, Bong HH. And al.** Autoimmune Hemolytic Anemia predominantly Associated with IgA Anti-E and Anti-c J Korean Med sci **2002** ; 17 ; 708-11.
- [34] **Moncharmont P, Sanchez C, Dijoux L, Neyraval N, Rigal D. And al.** Fréquence des autoanticorps anti érythrocytaires IgA observée lors du test direct à l'antiglobuline. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* -**2008**- 23, 58- 60.
- [35] **Evans RS, Takahashi K, Duane RT, et al.** Primary thrombocytopenic purpura and acquired haemolytic anemia .*Arch Intern Med* **1951**; 87:48-65.
- [36] **Sachs Uj, Santoso S, Roder L, Smart E, et al.** Diclofenac-induced antibodies against red blood cells are heterogeneous and recognize different epitopes. *Transfusion*.**2004** Aug ; 44(8) : 1226- 30.
- [37] **Packman CH.** Hemolytic anemia due to warm antibodies. *Blood Rev***2008**;**22**:17-31.
- [38] **Abuaf N, Rozen J, Rajoely B, et al.** Intolérance médicamenteuse et auto-anticorps. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* ; **2002** ; 42 ; 35-44.
- [39] **Coombs RR, Mourant AE, Race RR.** A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol*. **1945**;26:255-66
- [40] **Rigal D, Meyer F** anémie hémolytique auto-immune :diagnostic biologique et nouvelles approches thérapeutiques .*transfusion clinique et biologique* **2011** ;18 ;277-285
- [41] **Biagi E, Assali G, Rossi F, Jankovic M, Nicolini B, et al.** A persistent severe autoimmune hemolytic anemia despite apparent direct antiglobulin test negativization. *Haematologica*.**1999** Nov ; 84(11) ; 1043-5.
- [42] **Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL, and al.** One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia- a new paradigm. *Transfusion* **2007**;47:697-702.
- [43] **King KE, Ness PM.** Treatment of autoimmune haemolytic anemia. *Semin Hematol* **2005**;42:131-6.

- [44] **Arndt PA, Garratty G.** The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol* **2005**;42:137-44.
- [45] **Erdozain JG, Ruiz- Irastorza G, Egurbide MV, Aguirre C, and al.** Sustained response to rituximab of auto-immune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. *Haematologica* **2004** ; 89 (9) ; ECR 34.
- [46] **Patrick B, Jean-Luc P, Jean-François M, Jean-François V, et al.** Physiopathologie du lupus érythémateux systémique. *Presse Med.* **2007**; 36: 825–34.
- [47] **Piette J-C, Frances C.** Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides/ lupus érythémateux systémique. *Ann Dermatol Venereol* 2002 ; 129 : 2S 106-2S112.
- [48] **Mathew P, Chen G, Wang W, et al.** Evans syndrome ; results of a national survey. *J Pediatr hematol* **1997** ; 19 : 433- 437
- [49] **Engelfriet CP, Overbeeke M A, Von Demborne AE, and al.** Autoimmune hemolytic anemia. *Semin haematol* **1992** ; 29 : 3- 12
- [50] **Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, LevyY, Hermine O, et al.** Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine* **2004**; 83:254-63.
- [51] **Hauswirth AW, Skrabs C, Schützinger C, Gaiger A, Lechner K, Jäger U, et al.** Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* **2007**;48: 1139-49.
- [52] **Teachey DT, Manno .CS, Axsom .KM, Andrews. T, Choi .JK, Greenbaum BH, et al.** Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome. (ALPS). *Blood* **2005**;105:2443-8.
- [53] **Jean-Louis P, Vincent P, Anne-Sophie K, Thierry M, et al.** Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides. *Presse Med.* **2007**; 36: 667–73.
- [54] **Carneiro M, Dumont C.** Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archives de Pédiatrie* ; **2009**;16:357-359.
- [55] **Tazi Mezalek Z, Rafali J, Hamazb S, Harmoucheb H, Aouni M , Adnaoui M, et al.** Association maladie de Biermer et anémie hémolytique auto-immune : à propos de deux cas. doi:10.1016/j.revmed.**2009**.03.227.
- [56] **Hong- Qiang LI, Zhang L, Zhao H, et al.** Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult chinese patients: a retrospective single – centered analysis of 1791 cases.*Chin Med J* **2005**. 118(1) ; 34- 37.

- [57] **Godeau B, Bierling P.** Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte. *Presse Med.* **2008**; 37: 1292–1298.
- [58] **Chambers MS.** Sjogren's syndrome. *ORL Head Neck Nurs.* **2004** FALL ; 22(4) ; 22-30 ; QUIZ 32-3.
- [60] **Mauro FR, Foa R, Et Al** Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukaemia : clinical, thérapeutic, and prognostic features. *Blood*, 1 May **2000** ; Volume 95, number 9.
- [61] **Diehl LF, Ketchum L.** Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia and autoimmune thrombocytopenia. *Semin oncol.* **1998** ; 25 : 80.
- [62] **Laffitte A, Ghiringhelli C-B, Roger-Schmeltz J, Rivière E, Hennequin N, Lippa N, Mercie P, Longy-Boursier M, et Al.** La leucémie lymphoïde chronique. *Revue de médecine interne* 29S -**2008**- S337–S411.
- [63] **Jung CK, Park JS, Eun J L Et Al.** Autoimmune hemolytic Anemia in a patient with primary Ovarian Non-Hodghkin's Lymphoma. *J KOREAN Med Sci.* **2004** Apr ; 19 (2) : 294-296.
- [64] **Agarwal V, Sachdev A, Singh R, Lehl S, Basu S, et Al.** Autoimmune hemolytic anemia associated with benign ovarian cyst : a case report and review of literature. *Indian J Med Sci* **2003** ; 57 : 504-6.
- [65] **Guillaume N, Alimardani G, Chatelain D, Henry X, Claisse J.-F and Al.** Disappearance of auto-antibody-induced haemolysis after resection of a gastric stromal tumor. Case report and review of the literature. *Revue de médecine interne* 24 - **2003**- 131–135.
- [66] **Taniguchi S, Shibuya T, Morioka E, Okamura T, Inba S, Niho Y .**Demonstration of three distinct immunological disorders on erythropoiesis in a patient with pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia associated with thymoma. *Br J Hamatol.* **1988** Apr;68(4):473-7.
- [67] **Frumin AM , Mendell Th , Meranze DR .**Hematologic manifestations of metastatic gastric malignancy .*Gastroenterology* .**1954** Aug;27(2):183-8.
- [68] **Spira Ma,Lynch Ec .**Autoimmune hemolytic anemia and carcinoma: an unusual association. *Am J Med* **1979** Nov;67(5):753-8.
- [69] **Lin JT, Wang WS, Yen CC, Chiou TJ and Al.** Myelodysplasic syndrome complicated by autoimmune hemolytic anemia remission of refractory anemia following mycophenolate mofetil. *Ann.Hematol.***2002** 81 : 723-726

- [70] **Chambers LA, Rauck AM** Acute transient hemolytic anemia with a positive Donath- landsteiner test following parvovirus B 19 Infection. *J Pediatr hematol oncol* **1996** ; 18 : 178-181
- [71] **El Mesbahi O, Beaudoin A, Louvet C, De Gramont A.** Mononucléose infectieuse et anémie hémolytique autoimmune à agglutinines froides d'isotype IgG. *Revue de médecine interne* 25 (**2004**) 764–772.
- [72] **DE Angelis V, Vaccher E, DE Appolonia L, Braida A, Tassan Viol C, Tirelli U, et al.** Positive direct antiglobulin test in HIV patients. *IntConf AIDS*.**1993** Jun 6-11 ; 9 (1) ; 452.
- [73] **Dennis JC, Robert LM, Wang Y and al** pulmonary aspergillosis and central nervous system hemorrhage as complications of autoimmune hemolytic anemia treated with corticosteroids. *Microbiologie* **2002**.
- [74] **Mannessier L.** Suivi immuno hématologique des femmes enceintes : nouvelles recommandations. *Transfusion Clinique et Biologique* 16 -**2009**- 195–200.
- [75] **Durand JM, Salas S, Gauthier CI, CrCtel El, Jean RI, Lacroze V, D'Ercole C, Retornaz FI, Soubeyrand JI.** Danger des anticorps antiérythrocytaires au cours de la grossesse. *Rev MBd Inteme* **1999** ; 20 : 693-5.
- [76] **Pignon JM, Poirson E, Rochant H.** Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* **1993** ; 83 :343-345.
- [77] **Wautier JI, Rouger P.** Drug- induced hemolytic anemia. *Transfus Clin biol.* **2001** Aug ; 8(4) : 377-80.
- [78] **Baier JE, Poehlau D.** Is alpha-methyldopa-type autoimmune hemolytic anemia mediated by interferon-gamma. *Ann Hematol.* **1994** Nov ; 69 (5) : 249-51.
- [79] **Young RO, Carr-Lopez SM, Probasco JM,et Al.** Levofloxacin- induced autoimmune hemolytic anemia. *The annals of pharmacotherapy* **2003** ; Vol. 37, No 7, pp 1010-1013.
- [80] **Sinyoung K, Kyung SS, Hyun OK and Al.** Ceftriaxone induced immune haemolytic anemia : detection of drug-dependent antibody by ex- vivo antigen in urine. *Yonsei Medical journal* **2002** ; Vol. 43, No 3, pp 394.
- [81] **Gutting BW, Updyke LW, Amacher DE, et Al.** Diclofenac activates T cells in the direct popliteal lymph node assay and selectively induces IgG (1) and IgE against co-injectedTNP-OVA. *Toxicol Lett.* **2002**. 28 ; 131(3) ; 167-80

- [82] **Sachs Uj, Santoso S, Roder L, Smart E, et Al.** Diclofenac-induced antibodies against red blood cells are heterogeneous and recognize different epitopes. *Transfusion*. **2004** Aug ; 44(8) : 1226- 30.
- [83] **Petz LD, Swisher SR, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG .**Blood transfusion in acquired haemolytic anemias eds. *Clinical practice of transfusion medicine*. New york : churchill Livingstone, **1995** : 469-499.
- [84] **Otten A, Bossuyt PM. Vermeulen M, Brand A, et Al.** Review article : intravenous immunoglobulin treatment in haematological disorders. *Br J Haematol* **1998** ; 60 : 73- 85.
- [85] **Jordan MB, Nico-Van R, Shozo I et Al.** Liposomal clodronate as a novel agent for treating autoimmune hemolytic anemia in a mouse model. *Blood (IMMUNOBIOLOGY)*, 15 January **2003**, Vol. 101. No. 2, pp. 594-601.
- [86] **Garratty G, Arndt P, Domen R, Clarke A, et al.** Severe autoimmune hemolytic anemia associated with glycophorin A. *Vox Sang* **1997** ; 72 : 124-130.
- [87] **Moyo VM, Douglas S, Isadore B, Et al.** High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia *Blood*, 15 july **2002**, Vol.100, No. 2, PP. 704-706.
- [88] **Bournhauser M, Odermann R, Paaz U, Shuler U, et Al.**Rapid engraftment after allogeneic ABO-incompatible peripheral blood progenitor cell transplantation complicated by severe hemolysis. *Bone Marrow transplant* **1997** ; 19 : 295-297.
- [89] **Dearden C,Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, et Al.** The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* **2008**;111:1820-6.
- [90] **Borthakur G, O'Brien S,WierdaWG,Thomas DA, Cortes JE, Giles FJ,et Al.** Immune anemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab- incidence and predictors. *Br J Haematol* **2007**;136:800-5.
- [91] **Sève P, Bourdillon L, Sarrot-Reynauld F, Ruivard M, Jaussaud R,Bouhour D, et Al.** Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients. *Medicine* **2008**; 87:177-84.
- [92] **El-Shanawany TE.** Response of refractory immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency to treatment with rituximab. *J Clin Pathol* **2007**;60:715-6.
- [93] **Christian B.** Immun modulation *Médecine/sciences* **2000** ; 16 : 1340-5.

- [94] **Guillaume B, Hachulla E, Sibilia J, Michel M, Godeau B, Guillevin L, Mouthon L, et al.** Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires Systémiques. *Presse Med.* **2009**; 38: 808–823.
- [95] **Renaudineau Y, Devauchelle-Pensec V , Hanrotel C , Jacques-Olivier P, Saraux A ,Youinou P et Al.** Mécanismes de l'action des anticorps monoclonaux anti-CD20 et surveillance biologique de leurs effets. *Revue du Rhumatisme* 76 -**2009**- 826–832.
- [96] **Salomon B, Lenschow Dj, Rhee L, et Al.** B7/CD28 Costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ Immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity* **2000** ; 12 : 431-40.
- [97] **Liblau RS, Singer SM, Mcdevitt HO, et Al.** Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immuol Tday* **1995** ; 16 : 34-8.
- [98] **Hazenbos Wl, Gessner JE, Hofuis FM, et Al.** Impaired IgG- dependent anaphylaxis and Arthus reaction in FC gamma RIII (CD16) deficient mice. *Immunity.***1996** ; 5 : 181-188.
- [99] **Mquadmi A, Zheng X, Song J, Abramowitz S, Giclas P, Yazdanbakhsh K, et Al.** Prevention of complement-mediated immune hemolysis by a small molecule compound. *Biochembiophys Res Commun.***2004** Dec 24 ; 325 (4) : 1465-71.
- [100] **Sah A, Ridley Sh, Richards Sj, et Al.** Prodaptin- CD59, A membrane-targeted recombinant CD59, coats PNH red cells in vitro and in vivo protecting both from human complement mediated lysis. *Hematology J.* **2004** ; 5(SUPPL.2) ; S 207.
- [101] **Clynes. R.** Immune complexes as therapy for autoimmunity. *Clin. Invest* **2005**. 115 ; 25-27).
- [102] **Vily P , Huster KM, Mccarty N and al.** Suppression of autoimmune disease after vaccination with autoreactive T cells that express Qa-1 peptide complexes . *J. Clin. Invest.*113 : 1218- 1224 ; **2004**.
- [103] **Hoffman PC.** Immune haemolytic anemia – Selected topics.*Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* **2006**:13-8.
- [104] **Pullakart V, NgoM, Iqbal S, Espina B, Liebman HA.** Detection of lupus Anticoagulant identifies patients with autoimmune haemolytic anemiaat increased risk for venous thromboembolism. *Br J Haematol* **2002**; 118:1166-9.
- [105] **Carton G, Watier H, Gola J, Solal-Celigny P.** From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* (**2004**) 104, 2635-2642.
- [106] **Kahn A, Gisselbercht S.** Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. *John Libbey Eurotext, Montrouge*, **2007**.

- [107] **Milstein C, Kohler G.** Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* (1975) 256, 495-497.
- [108] **Reff ME, Carner K., Chambers KS., et Al.** Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* (1994) 83, 435-445.
- [109] **Bubien JK, Zhou LJ, Bell PD, Frizell RA, Tedder TF.** Transfection of the CD20 cell surface molecule into ectopic cell types generates a Ca²⁺ conductance found constitutively in B lymphocytes. *J Clin Oncol* (1993) 121, 1121-1132.
- [110] **Deans JP, Kalt L, Ledbetter JA et al.** Association of 75/80-kDa phosphoproteins and the tyrosine kinases Lyn, Fyn, and Lck with the B cell molecule CD20. Evidence against involvement of the cytoplasmic regions of CD20. *J Biol Chem* (1995) 270, 22632-22638.
- [111] **Deans JP, Li H, Polyak MJ.** CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology* (2002) 107, 176-182.
- [112] **Pescovitz MD, MARK D** (consulté le 26 juillet 2010). Reducing acute rejection with monoclonal antibodies. <http://www.medscape.org/viewarticle/416578>.
- [113] **O'keefe TL, Williams GT, Davies SL, Neuberger MS.** Mice carrying a CD20 gene disruption. *Immunogenetics* (1998) 48, 125-132.
- [114] **Jazirehi AR, Bonavida B.** Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* (2005) 24, 2121-2143.
- [115] **Uchida J, Lee Y, Hasegawa M, Liang Yet al.** Mouse CD20 expression and function. *Int Immunol* (2004) 16, 119-129.
- [116] **Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV.** Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443-6.
- [117] **Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, et al.** Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002;99:754-8.
- [118] **Weng WK, Levy R.** Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3940-7.
- [119] **Farag SS, Flinn IW, Modali R, Lehman TA, Young D, Byrd JC.** Fc γRIIIa and Fc γRIIa polymorphisms do not predict response to rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004;103:1472-4.

- [120] **Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J, et al.** The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **2003**;48:455–9.
- [121] **Harjunpaa A, Junnikkala S, Meri S.** rituximab (anti-CD20) therapy of B-cell lymphomas: direct complement killing is superior to cellular effector mechanisms. *Scand J Immunol* **2000**;51:634–41.
- [122] **Gaetano ND, Cittera E, Nota R, Vecchi A, Grieco V, Scanziani E, et Al.** Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab in vivo. *J Immunol* **2003**;171:1581–7.
- [123] **Kennedy AD, Solga MD, Schuman TA, Chi AW, Lindorfer MA, Sutherland WM, et Al.** An anti-C3b(i) mAb enhances complement activation, C3b(i) deposition, and killing of CD20+ cells by rituximab. *Blood* **2003**;101:1071–9.
- [124] **Smith MR.** Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* **2003**;22:7359–68.
- [125] **Van der Kolk LE, Haas DM, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Van Oers MH.** Analysis of CD20-dependent cellular cytotoxicity by G-CSF-stimulated neutrophils. *Leukemia* **2002**;16:693–9.
- [126] **Weng WK, Levy R.** Expression of complement inhibitors CD46, CD55, and CD59 on tumor cells does not predict clinical outcome after rituximab treatment in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* **2001**;98:1352–7.
- [127] **Bellosillo B, Villamor N, Lopez-Guillermo A, Marce S, Esteve J, Campo E, et Al.** Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorders is mediated in vitro by a caspase-independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species. *Blood* **2001**;98:2771–7.
- [128] **Manches O, Lui G, Chaperot L, Gressin R, Molens JP, Jacob MC, et Al.** In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood* **2003**;101:949–54.
- [129] **Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, Lazzari M, Borleri GM, Bernasconi S, et Al.** Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* **2000**;95:3900–8.
- [130] **Cragg MS, Morgan SM, Chan HT, Morgan BP, Filatov AV, Johnson PW, et Al.** Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with ségrégation into lipid rafts. *Blood* **2003**;101: 1045–52.

- [131] **Shan D, Ledbetter JA, Press OW.** Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998; 91:1644–52.
- [132] **Byrd JC, Kitada S, Flinn IW, Aron JL, Pearson M, Lucas D, et Al.** The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. *Blood* 2002;99:1038–43.
- [133] **Shan D, Ledbetter JA, Press OW.** Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother* 2000;48:673–83.
- [134] **Alas S, Ng CP, Bonavida B.** Rituximab modifies the cisplatin-mitochondrial signaling pathway, resulting in apoptosis in cisplatin-resistant non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002; 836–45.
- [135] **Bannerji R, Kitada S, Flinn IW, Pearson M, Young D, Reed JC, et al.** Apoptotic-regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukemia: relationship to in vivo rituximab resistance. *J Clin Oncol* 2003;21:1466–71.
- [136] **Anolik J, Sanz I, Looney RJ.** B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*, 2003, 5, 350-356.
- [137] <https://www.sante-ra.fr/doc/omedit/Rituximab/1.%20AHAI>.
- [138] **Fakhouri F, Guerraoui H, Knebelmann B, Salomon R, Niaud P, Grunfeld J, Lesavre Ph.** Le Rituximab dans les maladies autoimmunes: un nouvel espoir ? *flammarion médecine-sciences-actualités néphrotiques* 2004: 90-105.
- [139] **Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A.** Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet* 2001;358:1511–3.
- [140] **Dierickx D, Kentos A, Delannoy A** The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia *Blood*. 2015;125(21):3223-3229 .
- [141] **Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al.** A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163(3): 393-399.
- [142] **Dierickx D, Beke E, Devos T, Delannoy A.** The use of monoclonal antibodies in immunemediated hematologic disorders. *Med Clin North Am*. 2012;96(3):583-619, xi.
- [143] **Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al.** Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014; 124(19):2930-2936.

- [144] **Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al.** Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood*.**2012**;119(16): 3691-3697.
- [145] **Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, et al.** Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med*. **2009**;266(5):484-491.
- [146] **Pen˜alver FJ, Alvarez-Larr˜an A, D´ıez-Martin JL, et al;** Multi-institutional Retrospective Study on the use of rituximab in refractory AIHA. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. **2010**;89(11):1073-1080.
- [147] **Taylor RP, Lindorfer MA. Drug I:** the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease—the immune complex decoy hypothesis. *Nat ClinPract Rheumatol*. **2007**;3(2):86-95.
- [148] **Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F.** Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*.**2014**;89(11):1055-1062.
- [149] **Garvey B.** Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. **2008**; 141:149–169
- [150] **Gürcan HM, Keskin DB, Stern JN, Nitzberg MA, Shekhani H, Ahmed AR:** A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *IntImmunopharmacol***2009**; 9: 10–25.
- [151] **Dunleavy K, Tay K, Wilson WH:** Rituximab-associated neutropenia. *Semin Hematol* **2010**; 47: 180–186.
- [152] **Peuvrel L, Chiffolleau A, Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, Batz A, Jolliet P, Dréno B:** Melanoma and rituximab: an incidental association? *Dermatology* **2013**; 226: 274–278.
- [153] **Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, Kahrs J, Darne B, Holme PA.** Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2015**; 385: 1653–1661.
- [154] **Maung SW, Leahy M, O’Leary HM, et al.**A multicentre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia.*Br J Haematol*. **2013**;163(1):118-122.

- [155] **Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al.** Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol.***2014**;89(9): E150-E155.
- [156] **Kathleen A, Hege KM.** Severe refractory autoimmune hemolytic anemia with five-year complete hematologic response to third course of treatment with rituximab: a case report :*Journal of Medical Case Reports* **2014**, 8:175.
- [157] **Abdulgabar S.**Treatment Options for Primary Autoimmune Hemolytic Anemia: A Short Comprehensive Review.*Transfus Med Hemother***2015**;42:294–301.
- [158] **Berentsen S, Tjønnfjord GE.**Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Reviews.* **2012**;26:107–15.
- [159] **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. *Hamatologica.***2006**;91:460–6.
- [160] **Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA.**Cold agglutinin disease.*Blood.***2013**;122:1114–21.
- [161] **Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al.** Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* **2004**;103:2925-8.
- [162] **Layios N, Van Den Neste E, Jost E, et al.** Remission of severe cold agglutinin disease after rituximab therapy. *Leukemia* (2001) 15, 187-188.
- [163] **Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al:** Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma.***2006**; 47: 253-260.
- [164] **Lee EJ, Kueck B.** RituxanTM in the treatment of cold agglutinin disease. *Blood* **1998**;92:3490—1.
- [165] **Cohen Y, Polliack A, Zelig O, Goldfarb A.** Monotherapy with rituximab induces rapid remission of recurrent cold agglutinin mediated hemolytic anemia in a patient with indolent lymphoplasmacytic lymphoma. *Leuk Lymphoma* **2001**;42:1405-8.
- [166] **Berentsen S, Tjønnfjord GE, Gjertsen BT, Hammerstrom J, Langholm R, Sorbo JH, et al.** RituxanTM (rituximab) therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* **2000**;96:730a [abstract 3156].
- [167] **Berentsen S, Tjønnfjord GE, Brudevold R, Gjertsen BT, Langholm R, Lokkevik E, et al.** Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol* **2001**;115:79—83.

- [168] **Gharib M, Poynton C.** Complete, long-term remission of refractory idiopathic cold haemagglutinin disease after Mabthera®. *Br J Haematol* **2002**;117:247—8.
- [169] **Pulik M, Genet P, Lionnet F, Touahri T.** Treatment of primary chronic cold agglutinin disease with rituximab: maintenance therapy may improve the results. *Br J Haematol* **2002**;117:998—9.
- [170] **Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al.** High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* **2010**;116:3180-4.
- [171] **Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al.** Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol.* **2013**;91(6):546-551.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

** Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

** Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité, la santé de mes malades sera mon premier but.*

** Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

** Je maintiendrai, par tous les moyens en mon pouvoir, honneur et les mobiles traditions de la profession médicale.*

** Les médecins seront mes frères.*

** Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'imposera entre mon devoir et mon patient.*

** Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*

** Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances, médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

** Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

Déclaration de Genève,

1948

قسم أبقر اله

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الصحية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضه في الأول؛
- وأن لا أفشي الأسرار المعمودة إلي؛
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب؛
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي؛
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي؛
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها؛
- وأن لا أستخدم معلوماتي الصحية بصريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي

• والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 132

سنة : 2016

**فائدة الريتوكسيماب
في فقر الدم الانحلالي الذاتي**
دراسة ثلاث حالات ومراجعة المعطيات الأدبية

أطروحة :

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرفه

الآنسة : مناء امينيات

المزودة في 19 دجنبر 1988 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : الريتوكسيماب، جسم مضاد جزيئة C20، فقر الدم الانحلالي الذاتي، اختبار الكومبس المباشر.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس	السيد : إدريس غافر
مشرف	أستاذ في الطب الباطني
	السيد : يوسف سكاش
	أستاذ في الطب الباطني
	السيد : عبد الصادق الخطابي
	أستاذ في الطب الباطني
	السيد : عبد القادر بلمكي
	أستاذ في علم الدم
	السيدة : منى معمر
	أستاذة في الطب الباطني