

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

ANNEE : 2010

THESE N° : 18

DIAGNOSTIC DES ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTOIMMUNES

:

donnee de la Litterature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. AIT AMAR ELHOUCINE

Né le 01 janvier 1985 à Kélaa Mgouna

POUR L' OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE

MOTS CLES: Anémie hémolytique auto-immune – Diagnostic biologique – Globule rouge
– Test de Coombs

MEMBRES DE JURY

Mr. T. BENOUACHANE

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. M. CHAKOUR

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

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



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam
14. Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie
Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed*
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSOUA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek *
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSALD Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain *
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie

53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
 54. Pr. LACHKAR Hassan
 55. Pr. OHAYON Victor*
 56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib
 58. Pr. DAFIRI Rachida
 59. Pr. FAIK Mohamed
 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
 61. Pr. HERMAS Mohamed
 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
 Radiologie
 Urologie
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
 65. Pr. ADNAOUI Mohamed
 66. Pr. AOUNI Mohamed
 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
 70. Pr. CHAD Bouziane
 71. Pr. CHKOFF Rachid
 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
 73. Pr. HACHIM Mohammed*
 74. Pr. HACHIMI Mohamed
 75. Pr. KHARBACH Aïcha
 76. Pr. MANSOURI Fatima
 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 78. Pr. SEDRATI Omar*
 79. Pr. TAZI Saoud Anas
 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
 Chirurgicale
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Radiologie
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Pédiatrique
 Médecine-Interne
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 82. Pr. ATMANI Mohamed*
 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
 88. Pr. BENSOUDA Yahia
 89. Pr. BERRAHO Amina
 90. Pr. BEZZAD Rachid
 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
 92. Pr. CHANA El Houssaine*
 93. Pr. CHERRAH Yahia
 94. Pr. CHOKAIRI Omar
 95. Pr. FAJRI Ahmed*
 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 97. Pr. KHATTAB Mohamed
 98. Pr. NEJMI Maati
 99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
 103. Pr. BENOUDA Amina
 104. Pr. BENSOUADA Adil
 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 107. Pr. CHAKIR Nouredine
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
 109. Pr. DAOUDI Rajae
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 113. Pr. FELLAT Rokaya
 114. Pr. GHAFIR Driss*
 115. Pr. JIDDANE Mohamed
 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 117. Pr. TAGHY Ahmed
 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
 120. Pr. AL BAROUDI Saad
 121. Pr. ARJI Moha*
 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
 124. Pr. BENJELLOUN Samir
 125. Pr. BENRAIS Nozha
 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
 127. Pr. CAOUI Malika
 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 136. Pr. ESSAKALI Malika
 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
 138. Pr. HADRI Larbi*
 139. Pr. HDA Ali*
 140. Pr. HASSAM Badredine
 141. Pr. IFRINE Lahssan
 142. Pr. JELTHI Ahmed
 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
 146. Pr. OULBACHA Said
 147. Pr. RHRAB Brahim
 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Pédiatrie
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métabolique
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie

149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
 151. Pr. ABDELHAK M'barek
 152. Pr. BELAIDI Halima
 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 157. Pr. CHAMI Ilham
 158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
 159. Pr. EL ABBADI Najia
 160. Pr. HANINE Ahmed*
 161. Pr. JALIL Abdelouahed
 162. Pr. LAKHDAR Amina
 163. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
 165. Pr. AMRAoui Mohamed
 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 167. Pr. BARGACH Samir
 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
 169. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
 171. Pr. CHAARI Jilali*
 172. Pr. DIMOU M'barek*
 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 174. Pr. EL MESNAoui Abbes
 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 176. Pr. FERHATI Driss
 177. Pr. HASSOUNI Fadil
 178. Pr. HDA Abdelhamid*
 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 182. Pr. BENOMAR ALI
 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 184. Pr. ER RIHANI Hassan
 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 186. Pr. KABBAJ Najat
 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
 190. Pr. BELKACEM Rachid
 191. Pr. BELMAHI Amin
 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 195. Pr. GAMRA Lamiae
 196. Pr. GAOUZI Ahmed

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie

197. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
200. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-ptisiologie
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie – Orthopédie
202. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie
<u>Novembre 1997</u>	
204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie – Obstétrique
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem	Chirurgie Générale
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
207. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
208. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
209. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
210. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
211. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
212. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
214. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
215. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie – Pédiatrique
216. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
217. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
220. Pr. NAZZI M'barek*	Cardiologie
221. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
222. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
223. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique
<u>Novembre 1998</u>	
225. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
226. Pr. KHATOUI Ali*	Cardiologie
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique
<u>Novembre 1998</u>	
228. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro - Entérologie
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
230. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto- Rhino- Laryngologie
231. Pr. LACHKAR Azouz	Urologie
232. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
233. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
234. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*	Neurochirurgie
237. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
238. Pr. RIMANI Mouna	Anatomie Pathologique
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie
<u>Janvier 2000</u>	
240. Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-ptisiologie
241. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie

- | | |
|-----------------------------------------|--------------------------|
| 242. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophtalmologie |
| 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |
| 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| 245. Pr. CHAOUI Zineb | Ophtalmologie |
| 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 248. Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 250. Pr. EL OTMANYAzzedine | Chirurgie Générale |
| 251. Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 252. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 254. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 257. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| 259. Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
| 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed | Dermatologie |
| 261. Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| 262. Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| 263. Pr. BENCHEKROUN Nabih | Ophtalmologie |
| 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile* | Traumatologie Orthopédie |
| 265. Pr. BOUTALEB Najib* | Neurologie |
| 266. Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 268. Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 270. Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* | Rhumatologie |
| 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 273. Pr. HSSAIDA Rachid* | Anesthésie-Réanimation |
| 274. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 276. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| 279. Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 280. Pr. AOUAD Aicha | Cardiologie |
| 281. Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 282. Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophtalmologie |
| 283. Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie |
| 284. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 285. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 286. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 287. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 288. Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 290. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |

- | | |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 291. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 294. Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 295. Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| 296. Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| 297. Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad* | Radiologie |
| 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 300. Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 302. Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophthalmologie |
| 304. Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 306. Pr. ETTAIR Saïd | Pédiatrie |
| 307. Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 308. Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 309. Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 310. Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 311. Pr. KABIRI El Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 313. Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 314. Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 315. Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 316. Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 317. Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |
| 318. Pr. NABIL Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 319. Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| 320. Pr. OUALIM Zouhir* | Néphrologie |
| 321. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 322. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |
| 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |
|
 | |
| Décembre 2002 | |
| 325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 326. Pr. AMEUR Ahmed* | Urologie |
| 327. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 328. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 329. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 330. Pr. BELGHITI Laila | Gynécologie Obstétrique |
| 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 332. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 333. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro – Enterologie |
| 335. Pr. BERADY Samy* | Médecine Interne |
| 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya | Psychiatrie |
| 338. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 339. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |

- | | |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| 343. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 344. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 347. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 348. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 349. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 350. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 352. Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 353. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 354. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 360. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 361. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumo-phtisiologie |
| 363. Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| 364. Pr. RKIOUAK Fouad* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 365. Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| 366. Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| 367. Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |
| 368. Pr. ZRARA Ibtisam* | Anatomie Pathologique |
|
 | |
| Janvier 2004 | |
| 369. Pr. ABDELLAH El Hassan | Ophtalmologie |
| 370. Pr. AMRANI Mariam | Anatomie Pathologique |
| 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 372. Pr. BENKIRANE Ahmed* | Gastro-Entérologie |
| 373. Pr. BENRAMDANE Larbi* | Chimie Analytique |
| 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 375. Pr. BOULAADAS Malik | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 376. Pr. BOURAZZA Ahmed* | Neurologie |
| 377. Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| 378. Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| 379. Pr. EL HANCHI Zaki | Gynécologie Obstétrique |
| 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| 382. Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 383. Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 384. Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 385. Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 386. Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 387. Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 388. Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 389. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 390. Pr. SAADI Nozha | Gynécologie Obstétrique |
| 391. Pr. SASSENOU Ismail* | Gastro-Entérologie |
| 392. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 393. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 394. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
398. Pr. ALLALI fadoua	Rhumatologie
399. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
401. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
402. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
403. Pr. BARAKAT Amina	Pédiatrie
404. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
405. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
406. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
408. Pr. BOUKALATA Salwa	Radiologie
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina	Microbiologie
412. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
413. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
414. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
415. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio Vasculaire
418. Pr. LYACOUBI Mohammed	Parasitologie
419. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
420. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
421. Pr. REGRAGUI Asmaa	Anatomie Pathologique
422. Pr. SBIHI Souad	Histo Embryologie Cytogénétique
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
424. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
426. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
427. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
430. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
431. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie – Pédiatrique
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio-Vasculaire
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
436. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
437. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-Entérologie
438. Pr. FELLAT Ibtiham	Cardiologie
439. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
441. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie

444. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
445. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
446. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
447. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
448. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
449. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
451. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
452. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
453. Pr; OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
454. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
456. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
457. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo-Phtisiologie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
2. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie – Embryologie
4. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
6. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
7. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
8. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
9. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
12. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
13. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
14. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
15. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

* Enseignants Militaires



Dédicaces et Remerciements



بسم الله الرحمن الرحيم

”لقد كان لكم في رسول الله أسوة حسنة لمن

كان يرجو الله و اليوم الآخر و ذكر الله كثيرا”

صدق الله العظيم

إلى سيدي محمد طب القلوب و دوائها و عافية الأبدان و شفائها و
نور الأبصار و ضيائها ... المربي الكبير، القائد المرشد...الطبيب
الملمهم، الزوج الصالح...الأب الحنون، الموجه الرشيد...الرحمة
المهداة و السراج المنير...

الذي جمع صفات الكمال الإنساني...المصطفى

المختار رسول الله صلى الله عليه و سلم.

A mes parents

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,
à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement
de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.*

A mes très chers frères

Mohamed, Brahim, Youssef, et Omar

et A ma très chère sœur

Fatima

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur
qu'il faut pour vous combler.*

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.

A mes meilleurs amis

*H. Aissa, B. Adil, E. Adil, M. abdelhadi, B. Ismail,
B. Hafid, D. Youssef, M. Abdrahim, A. Ouassou, E.
Rida, R. Abdelhadi, J. Abdessamad, R. Farid, A.
nabil, B. Mohammed, B. Toufik, F. Rabii, Brahim
CP-LP, A. Hachman E. Kamal, Khlafa, C. Nordin
B. Fatima, J. Hiba, A. Hanan...*

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en
témoignage de notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que
notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*

A tous mes amis

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin

A notre maître et président de thèse

T. BENOUACHANE

Professeur de Pédiatrie

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider
le Jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un
exemple à suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond
respect.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur A. MASRAR

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Vos encouragements inclassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur A. BELMEKKI

Professeur agrégé d'hématologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.




A notre maître et juge de thèse

Monsieur M. CHAKOUR

Professeur agrégé d'hématologie biologique

*Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur d'accepter
de faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer ma profonde
gratitude et mes sincères remerciements.*




*Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre
disponibilité.*



A Madame S. BENKIRANE

Professeur assistante d'hématologie biologique

*À qui je dois ma reconnaissance et mon
profond respect pour ses conseils constructifs et sa
gentillesse durant la réalisation de ce travail.
Veuillez agréer ma sincère admiration de votre
sympathie et votre sérieux.*



LISTE DES ABREVIATION, DES FIGURES, ET
DES TABLEAUX

Liste des abréviations

AC	:	Anticorps
ACAN	:	Anticorps antinucléaires
ADCC	:	Cytotoxicité anticorps dépendant ou 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 »
APL	:	Anticorps antiphospholipides
C	:	Complément
CMH	:	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	:	Cytomégalovirus
CPA	:	Cellule présentatrice d'antigène
G6PD	:	Glucose 6 phosphate déshydrogénase
GR	:	Globule rouge
HBDL	:	Hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner
Hgb	:	Hémoglobine
HLA	:	Human Leucocyte Antigènes
HPF	:	Hémoglobinurie Paroxystique à Figure
Ig	:	Immunoglobulines
IMPDH	:	Inosine monophosphate déshydrogénase
IV	:	Intraveineuse
LB	:	Lymphocytes B

LDH	:	lacticodéshydrogénase
LED	:	Lupus érythémateux disséminé
LLC	:	Leucémie lymphoïde chronique
LMNH	:	Lymphomes malins non hodgkiniens
LNH	:	Lymphomes non hodgkiniens
LT	:	Lymphocytes T
MAI	:	Maladie auto-immune
MCAF	:	Maladie chronique des agglutinines «froides »
MMF	:	Mycophénolate mofétil
NADPH	:	
NK	:	Natural killer
PTAI	:	Purpura thrombopénique auto-immun
THA	:	Thrombopénie auto-immune
Rh	:	Rhésus
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
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

Figure 1 : Anticorps chauds.	15
Figure 2 : Mécanisme d'hémolyse auto-immune due aux anticorps froids.	22
Figure 3 : Hémolyse et affinité d'auto-anticorps.	25
Figure 4 : Hémolyse intra-vasculaire.	27
Figure 5 : Hémolyse extravasculaire.	29
Figure 6 : Physiopathologie des anémies hémolytiques auto-immunes.	31
Figure 7 : Anémie hémolytique auto-immune et lupus érythémateux disséminé.	39
Figure 8 : Hémolyse auto-immune due au médicament type α méthyl- dopa.	52
Figure 9 : Hémolyse auto-immune due au médicament type haptène.	52
Figure 10 : hémolyse auto-immune due au médicament type quinine.	52
Figure 11 : syndrome des agglutinines froides.	63
Figure 12 : Production de sérum de Coombs.	65
Figure 13 : Test direct à l'anti-globuline.	66
Figure 14 : Test de Coombs indirect.	70
Figure 15 : Prise en charge des anémies hémolytiques à auto-anticorps « chaud ».	88
Figure 16 : Prise en charge de la maladie chronique des agglutinines froides.	91

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales caractéristiques des différents types d’anémie hémolytique auto-immune.....1

Tableau 2 : Principales maladies ou circonstances associées aux anémies hémolytiques auto-immunes.....2

Sommaire

INTRODUCTION..... 34

Historique 36

Epidémiologie..... 38

Première PARTIE: PHYSIOPATHOLOGIE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTOIMMUNES 39

1. Données physiopathologiques 39

1.1. Hémolysse physiologique 39

1.2. Hémolysse pathologique 40

1.3. Mécanismes d'hémolysse auto-immune 43

1.3.1. Rôle de l'auto-anticorps 43

1.3.1.1. Auto-anticorps « chauds » 43

1.3.1.1.1. Voies d'activation du complément 44

1.3.1.1.2. Adhérence opsonique et phagocytose des hématies 45

1.3.1.1.3. Autres mécanismes 47

1.3.1.2. Auto-anticorps froids 48

1.3.2. nature de l'anticorps et mode de destruction des hématies 51

1.3.3. Relation entre l'étiologie et le type de l'anticorps 52

1.3.4. Hémolysse et affinité d'anticorps 53

1.3.5. Siège de l'hémolysse 54

1.3.5.1. Voie intra-vasculaire 55

1.3.5.2. Voie extravasculaire 56

1.4. Contexte étiologiques des AHAI 58

1.4.1. Classification des anémies hémolytiques 60

1.4.1.1. Classification immunologique 61

1.4.1.1.1. AHAI à auto-anticorps chauds 61

1.4.1.1.2. AHAI à auto-anticorps froids 61

1.4.1.1.3. Les formes rares d'AHAI 62

1.4.1.2. Classification étiologique 65

1.4.1.3.	Classification évolutive	65
1.4.2.	Etiologie	66
1.4.2.1.	Maladies auto-immunes associées	66
1.4.2.1.1.	Lupus érythémateux disséminé	66
1.4.2.1.2.	Syndrome d'Evans	69
1.4.2.1.3.	Syndrome des antiphospholipides	69
1.4.2.1.4.	Anémie de Biermer	70
1.4.2.1.5.	Purpuras thrombopénique auto-immuns	71
1.4.2.1.6.	Polyarthrite rhumatoïde	71
1.4.2.1.7.	Syndrome de Gougerot sjögren	71
1.4.2.2.	Hémopathies lymphoprolifératives associées	72
1.4.2.2.1.	La leucémie lymphoïde chronique	72
1.4.2.2.2.	Lymphome non hodgkinien	72
1.4.2.2.3.	Maladie de hodgkin	72
1.4.2.2.4.	Lymphodénopathies angio-immunoblastiques.....	73
1.4.2.3.	Tumeurs associées	73
1.4.2.3.1.	kyste ovarien et AHAI	73
1.4.2.3.2.	Thymome et AHAI	74
1.4.2.3.3.	Tumeur gastrique et AHAI	74
1.4.2.3.4.	Autres cancers et AHAI	75
1.4.2.4.	Syndrome myélodysplasique	75
1.4.2.5.	Pathologies infectieuses associées	75
1.4.2.5.1.	Mononucléose infectieuse	76
1.4.2.5.2.	Virus de l'immunodéficience humaine	76
1.4.2.5.3.	Pneumopathie atypique	77

1.4.2.5.4. Infections bactériennes et fongiques	77
1.4.2.6. Déficits immunitaires associés	77
1.4.2.7. Grossesse et AHAI	78
1.4.2.8. AHAI induite par les médicaments	78
1.4.2.8.1. Alpha-méthyl dopa (ALDOMET®)	79
1.4.2.8.2. La lévofloxacine	80
1.4.2.8.3. Autres médicaments	80
1.5. Etiopathogénie du processus auto-immun	83
1.5.1. cellules B auto-réactives et lymphocytes T suppresseurs.....	83
1.5.2. Clonalité	85
1.5.3. Motifs antigéniques.....	86
1.5.4. Facteurs génétiques	87
Deuxième PARTIE : Du DIAGNOSTIC A L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE.....	88
1. Aspect diagnostique	88
1.1. Diagnostic cliniques	89
1.1.1. Les AHAI à auto-anticorps chauds	89
1.1.1.1. Formes aiguës	89
1.1.1.2. Forme chronique	89
1.1.2. Les AHAI à auto-anticorps »froids »	90
1.1.2.1. Formes aiguës	91
1.1.2.2. Maladie chronique des agglutinines « froides ».....	91
1.1.3. Formes mixtes	92
1.2. Diagnostic immuno-hématologique :	93
1.2.1. Test de Coombs direct	93
1.2.1.1. Principe et technique	93

1.2.1.2.	Sensibilité et limites	97
1.2.2.	Test de Coombs indirect.....	99
1.2.3.	Test d'éluion et spécificité des auto-anticorps	100
1.3.	Diagnostic biologique	100
1.3.1.	Hémogramme	101
1.3.1.1.	Hématie	101
1.3.1.2.	Leucocytes.....	101
1.3.1.3.	plaquettes	101
1.3.1.4.	Réticulocytes	101
1.3.2.	Myélogramme	102
1.4.	Diagnostic biochimique	102
1.5.	Diagnostic positif et différentiel	102
2.	Modalités évolutives des AHAI	106
3.	Traitement des AHAI	107
3.1.	Mesures d'ordre général	108
3.2.	Traitement de formes aiguës	108
3.3.	Traitement des formes chroniques à auto-anticorps « chauds ».....	109
3.3.1.	Transfusion	109
3.3.2.	Corticothérapie	110
3.3.3.	Danazol	111
3.3.4.	La splénectomie	112
3.3.5.	Immunosuppresseurs	113
3.3.6.	Immunomodulateurs	113
3.3.6.1.	Immunoglobulines	113
3.3.6.2.	Les échanges plasmatiques	114
3.3.7.	Nouveaux médicaments ayant une indication potentielle	114

3.3.7.1.	Rituximab	114
3.3.7.2.	Liposomal clodronate	115
3.3.7.3.	Le mycophénolate mofétil	116
3.4.	Traitement de la maladie chronique des agglutinines « froides »	118
3.4.1.	Traitement symptomatique	118
3.4.2.	Transfusion	118
3.4.3.	Traitement supresseurs.....	119
3.4.4.	Echange plasmatiques.....	119
3.4.5.	Splénectomie	119
3.4.6.	Rituximab	120
4.	Traitement des AHAI secondaires et des maladies associées	121
5.	Traitement en voie de recherche dans les MAI.....	122
5.1.	Greffe de la moelle osseuse	122
5.2.	L'interaction récepteur T-antigène.....	123
5.2.1.	Anticorps monoclonaux	123
5.2.2.	Peptides altérés	124
5.2.3.	Co-signaux d'activation	124
5.3.	Le réseau des cytokines	125
5.4.	Inhibiteurs de l'activation du complément	125
5.5.	Autres	126
CONCLUSION.....		127

INTRODUCTION

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une maladie auto-immune (MAI) qui se définit par la présence anormale de certains auto-anticorps seuls ou associés au complément (C) et dirigés contre les épitopes antigéniques des érythrocytes entraînant cliniquement, une hémolyse non physiologique [1,2].

La mise en évidence de cette autodestruction 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'AHAI 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].

Cette ignorance de la pathogénie ne permet pas de traiter la cause de la maladie, aussi les thérapeutiques sont-elles loin d'être satisfaisantes, Néanmoins des progrès considérable dans le traitement des formes graves ont été accomplis grâce à l'identification des facteurs associés et à la compréhension de leur physiopathologie. Bien que les AHAI soient les plus fréquentes des anémies hémolytiques acquises [3], et elles restent un événement rare comparativement à d'autres MAI [1]. Il existe plusieurs types d'AHAI, qui diffèrent notamment par leurs propriétés évolutives et leur prise en charge thérapeutique.

Le sujet de notre travail a pour objectifs de :

- Préciser les bases physiopathologiques des AHAI.
- Présenter une vue didactique des différentes catégories de destruction des hématies lors des AHAI.
- Mieux préciser, les caractéristiques, les diagnostics et les modalités de prise en charge des AHAI.

Historique [4]

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. En 1938, Dameshek et Schwartz énoncent le

postulat surprenant de la responsabilité probable d'hémolysines anormales dans le déclenchement des anémies hémolytiques acquises aiguës.

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 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. 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.

Epidémiologie

Il s'agit d'un événement rare dont l'incidence annuelle est estimée entre 1 à 3/100 000 et qui peut survenir à tout âge de la vie avec une discrète prédominance féminine, comme pour d'autres MAI, soit un ratio femmes/hommes d'environ 60/100 [1, 4, 6, 7]. 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 pour 100 000 à 70 ans [4]. 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 mais les formes idiopathiques sont plus volontiers l'apanage des sujets jeunes entre 15 et 30 ans, les formes secondaires se voient plus volontiers chez les sujets âgés. L'incidence chez le nouveau né reste très exceptionnelle [5].

*Premiere PARTIE: PHYSIOPATHOLOGIE DES
ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTOIMMUNES*

1. Données physiopathologiques

1.1. Hémolyse physiologique [8]

L'hémolyse est le phénomène irréversible par lequel les GR sont détruits et libèrent leur contenu hémoglobinique. Il s'agit d'un phénomène qui touche les

hématies à la fin de leur vie dont la durée moyenne est de 120 jours. Cette hémolyse physiologique est essentiellement intra-tissulaire, cependant une faible partie de l'hémolyse physiologique se déroule au sein de la circulation sanguine.

Les GR âgés, sont phagocytés par Les macrophages du système des phagocytes mononucléés. Chez le sujet normal, la majorité des GR sont détruits dans les macrophages de la moelle osseuse. Le reste de l'hémolyse se répartit dans l'organisme, en particulier dans la rate et le foie. Cette phagocytose porte sur des GR dont le vieillissement s'est traduit par :

- Des modifications biochimiques : diminution du contenu enzymatique, ralentissement métabolique, perte des lipides membranaires, phénomènes oxydatifs.
- Trouble des échanges ioniques : augmentation du flux de Na^+ dans la cellule et diminution de la concentration de K^+ intracellulaire.
- Des modifications morphologiques (tendance à la sphéricité par réduction de la surface membranaire et/ou hyperhydratation).
- Des modifications de la plasticité (diminution de la déformabilité des GR entraînant une stagnation dans les capillaires).

1.2. Hémolyse pathologique

C'est la destruction précoce et exagérée des GR circulants sous l'effet d'un processus hémolytique qui peut être intrinsèque (Hémolyse corpusculaire) ou extrinsèque (Hémolyse extra-corpusculaire). Ce processus peut être congénital

ou acquis, il affecte toujours un des constituants vitaux du GR : membrane, enzyme, Hémoglobine (Hgb).

1.2.1. Hémolyse extra-corporelle

1.2.1.1. Causes immunologiques

- Fixation d'un AC sur le GR qui entraîne soit, une activation du C avec hémolyse intra-vasculaire soit, une destruction du GR par les phagocytes des différents organes (foie, rate).
- Hémolyses auto-immunes.
- Hémolyses iso-immunes : après transfusion récente (comme exemple : AC anti Rh) ou au cours de la maladie hémolytique néonatale.
- Hémolyses immuno-allergiques : dues à la fixation d'un complexe antigène- anticorps sur le GR.

1.2.1.2. Causes toxiques

- Toxiques industriels : hydrogène arsénié, chlorates, benzène, plomb, sulfate de cuivre.
- Toxiques médicamenteux (phénacétine).
- Toxiques animaux : venins de serpents.
- Toxiques végétaux : champignons (amanite phalloïde).
- Toxiques physiques : noyade, brûlures, gelures étendues, radiations ionisantes.

1.2.1.3. Causes infectieuses

- Bactérienne : septicémie à clostridium perfringens ou à staphylocoque.
- Parasitaire : plasmodium.
- Virale : hépatites virales.

1.2.1.4. Causes mécaniques

- Microangiopathies. Prothèses intracardiaques, syndrome de Moschowitz, circulations extracorporelles.

1.2.2. Hémolyse d'origine corpusculaire

1.2.2.1. Malformation globulaire

- Sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard (augmentation de la perméabilité au Na⁺ et à l'eau)
- Elliptocytose héréditaire.
- Stomatocytose.
- Acanthocytose (perturbation des échanges des lipides de la membrane)
- Drépanocytose caractérisée par la présence d'Hémoglobine S (Hgb S).
- Thalassémies : α ou β thalassémie.

1.2.2.2. Erythroenzymopathies

Le déficit en G6PD peut être dû à la prise de certains médicaments (antipaludéens de synthèse) ou certains aliments (fève). Ce déficit gêne la régénération du NADPH ce qui entraîne l'accumulation du peroxyde toxique. Cette anomalie est située sur un gène lié au chromosome X.

1.2.2.3. Déficit en pyruvate kinase

Défaut de régénération de l'ATP.

1.2.2.4. Maladie de Marchia FavaMicheli

C'est une maladie corpusculaire acquise appelée aussi, Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne due à la sensibilité excessive de la membrane au C même en l'absence d'AC.

1.3. Mécanismes d'hémolyse auto-immune

1.3.1. 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 [1].
- 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 [1].
- 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 [1].

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

1.3.1.1. 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 [9] (figure1).

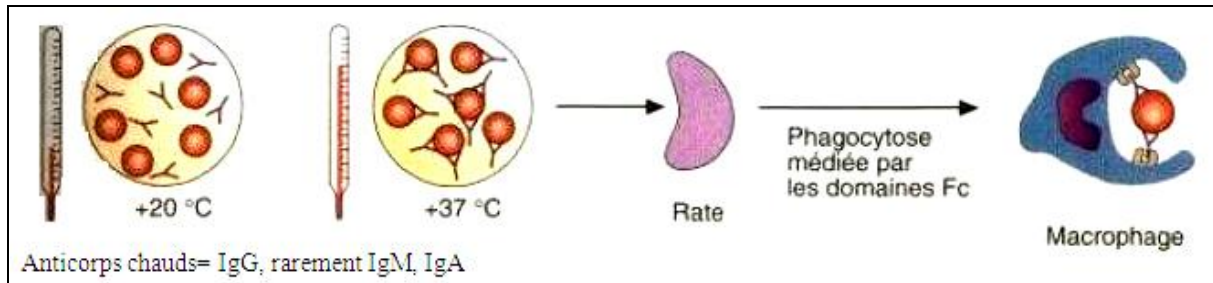


Figure 1: Anticorps chauds [10].

1.3.1.1.1. Voies d'activation du complément [11, 12,13, 14]

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, dans l'élimination des complexes immuns et le contrôle de la réponse immune spécifique, la voie classique est particulièrement impliquée dans cette fonction.

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 [13].

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.

1.3.1.1.2. 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 [8]. 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 RIIIb 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 RIII 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 de concert 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 des hématies normales, sont libérés dans la circulation mais repris et détruits au fur et à mesure de leurs passages itératifs dans la rate [4].

1.3.1.1.3. Autres mécanismes

1.3.1.1.3.1. Cytotoxicité directe

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

1.3.1.1.3.2. Cytotoxicité dépendant des anticorps

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.

1.3.1.2. 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.

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 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.

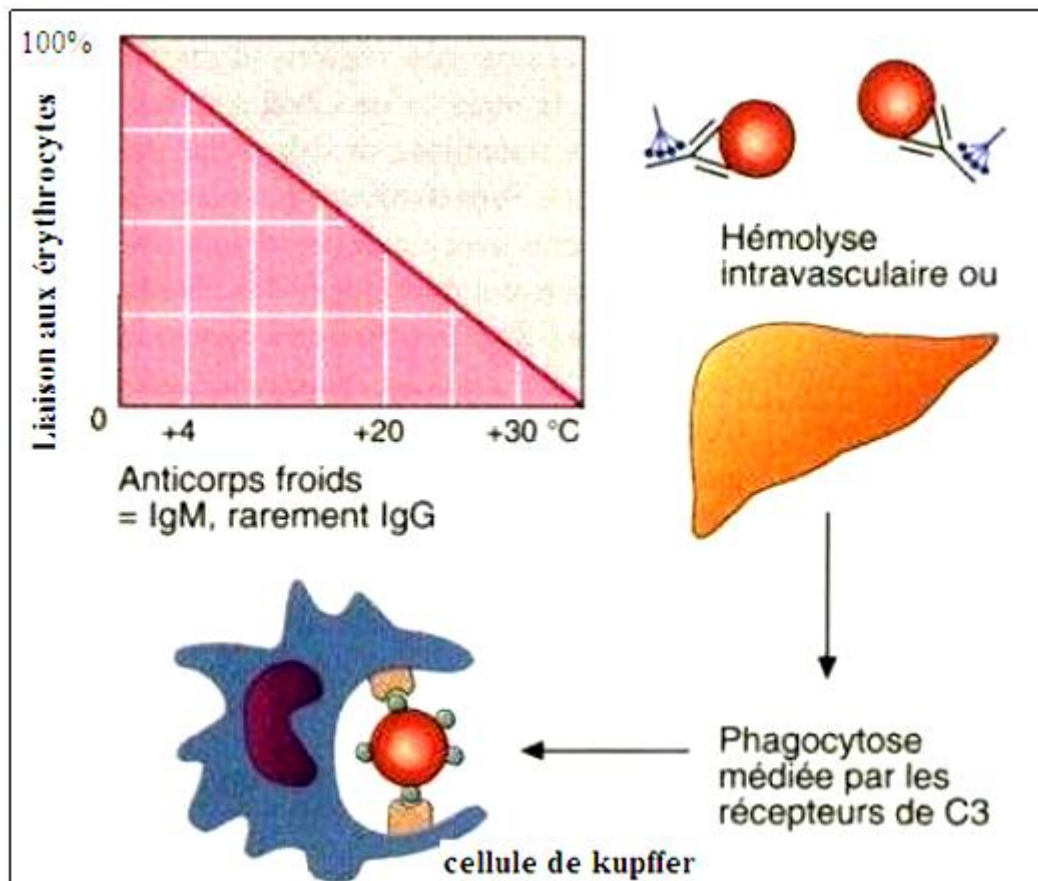


Figure 2 : Mécanisme d'hémolyse auto-immune due aux AC froids [10].

1.3.2. nature de l'anticorps et mode de destruction des GR [15]

Les auto-anticorps de nature IgG (AC chauds) ne fixant pas le C, entraînent une hyper-destruction par opsonisation, 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 intra-vasculaire massive et dramatique. Ils sont heureusement rares. AC IgG reconnaît alors un Ag généralement de la famille P. 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.

Dans les hémolyses dues à des AC IgG, associées 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.

1.3.3. Relation entre l'étiologie et le type de l'anticorps [15]

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 LLC sont généralement dues à des AC IgG anti-Rh, et c'est le cas également dans le lupus érythémateux disséminé.

1.3.4. Hémolyse et affinité d'anticorps [10]

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 3). 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.

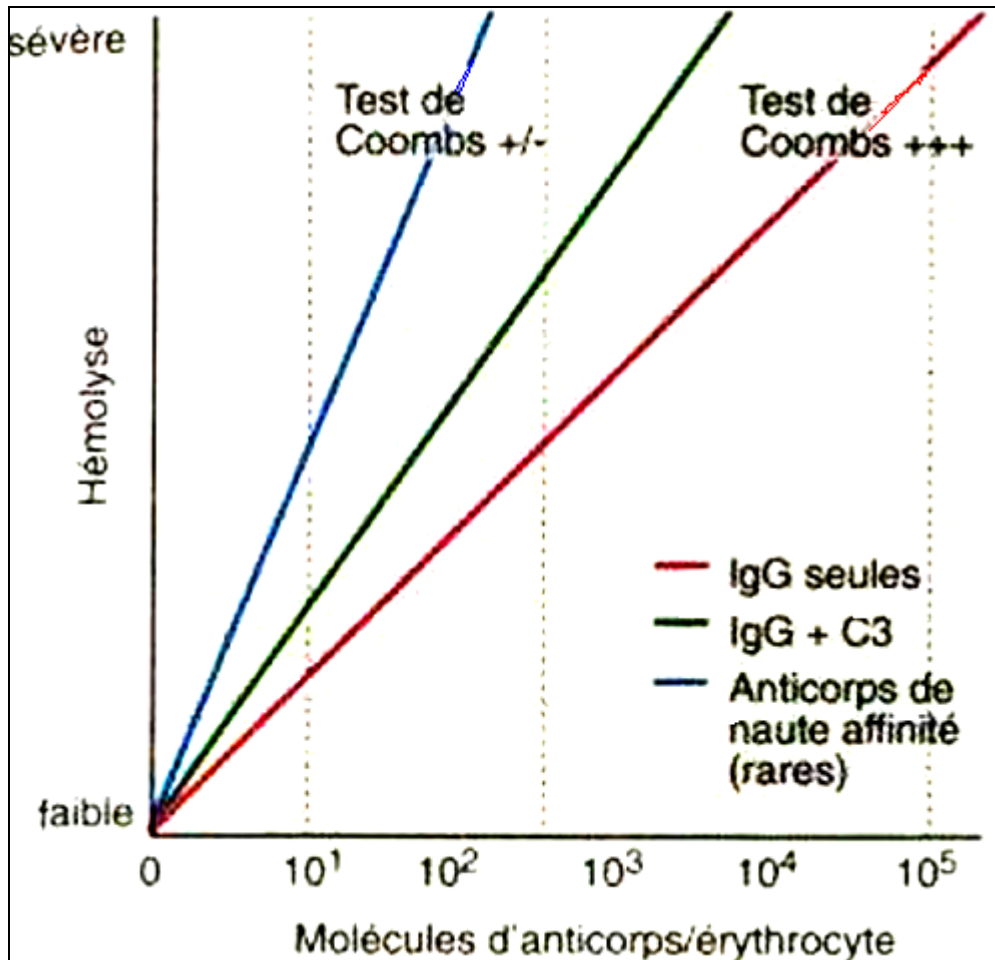


Figure 3 : Hémolyse et affinité d'anticorps [10]

1.3.5. Sièges de l'hémolyse

On cite deux voies d'hémolyse :

1.3.5.1. 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 [10]. 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 4).

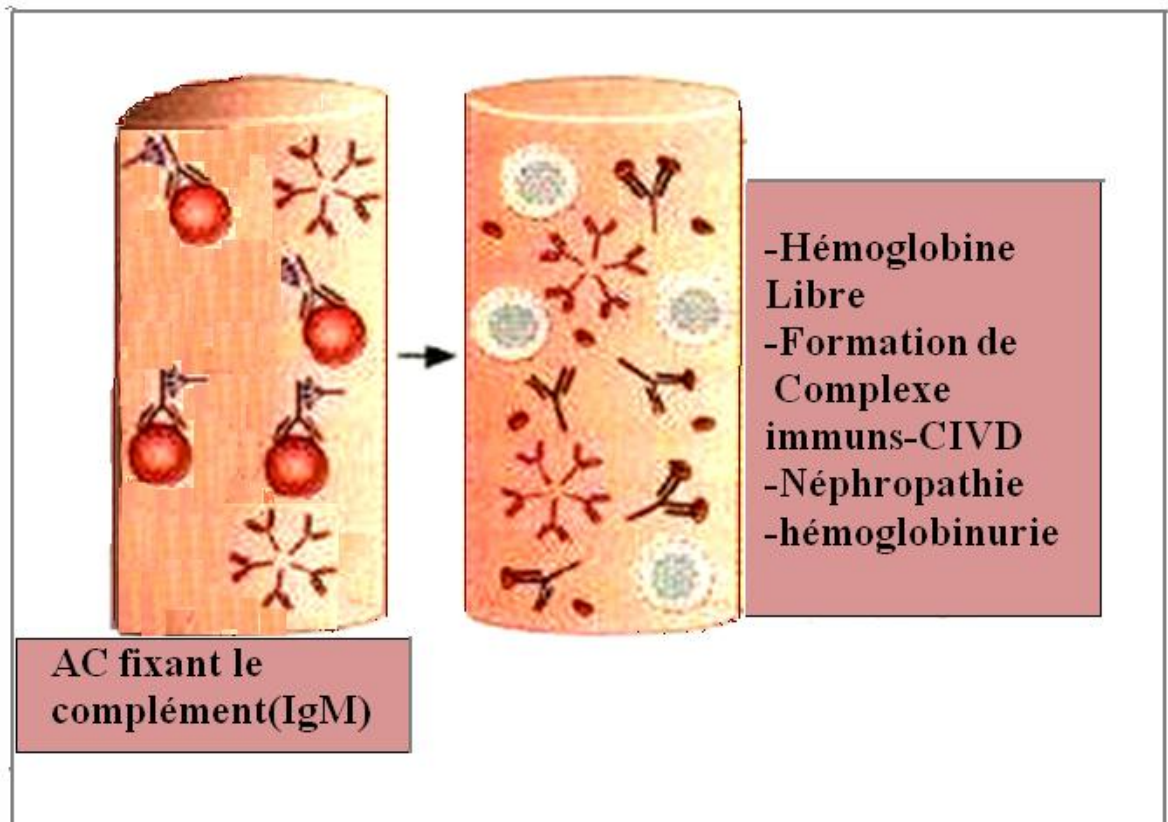


Figure 4: Hémolyse intra-vasculaire [10]

1.3.5.2. 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 5). 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 [10].

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 [16]. 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 [16]. Cette voie est souvent retrouvée dans les AHAI « chaudes » de type Coombs IgG [10].

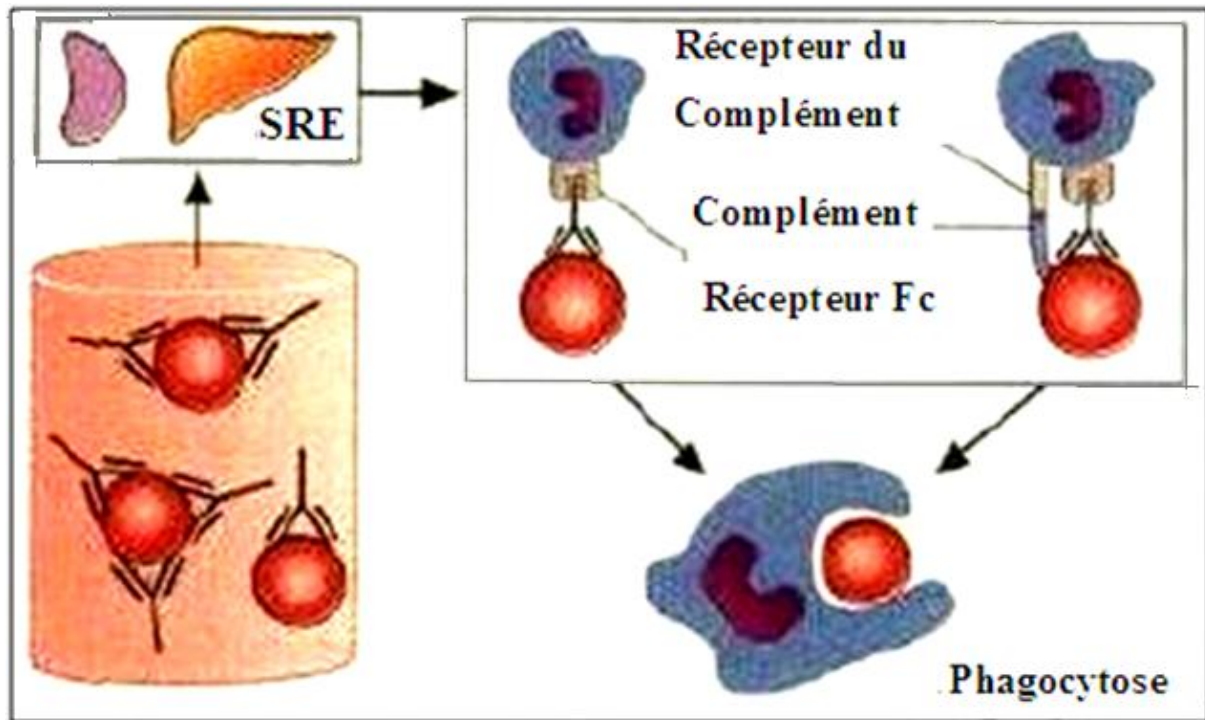


Figure 5: Hémolyse extravasculaire [10]

1.4. Contexte étiologiques des AHAI [1, 9,10]

Les AHAI doivent être distinguées des autres anémies hémolytiques immunologiques, par allo-immunisation fœto-maternelle, ou par mécanisme immuno-allergique lié à un médicament, avec fixation d'un complexe immun à la surface des hématies. 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.

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 [10]. Les connectivites, et particulièrement le lupus érythémateux disséminé (LED), 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 [17]. 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 (figure 6).

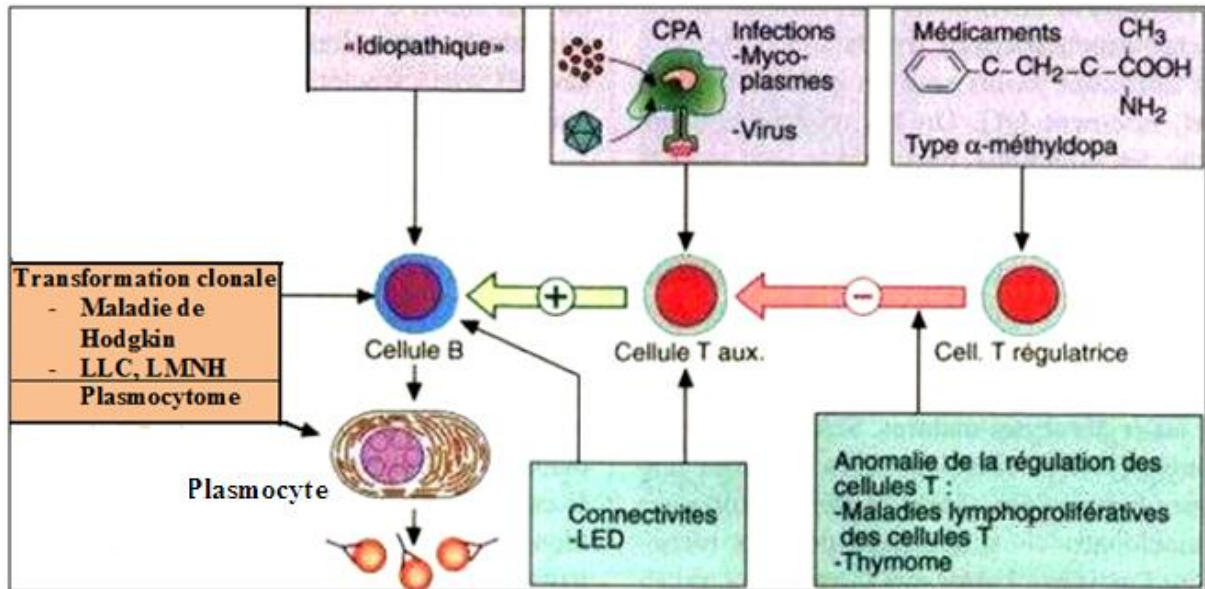


Figure 6: Physiopathologie des AHAI [10]

1.4.1. Classification des anémies hémolytiques

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

1.4.1.1. Classification immunologique [1, 4,18]

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.

1.4.1.1.1. 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 [19,20](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, 21].

Dans les AHAIc, qui représentent 60–80% de l'ensemble des AHAI [20], 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 ».

1.4.1.1.2. AHAI à auto-anticorps froids [1, 21,22]

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 [20]. Bien qu'habituellement classée dans les AHAI, la MCAF s'en distingue nettement par ses caractéristiques et ses modalités thérapeutiques [23]. 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 [1,23].
- Hémoglobinurie Paroxystique à Figure (HPF) qui est exceptionnelle chez l'adulte [18, 19,22]. 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 [19]. Les principales caractéristiques des différents types d'AHAI et les propriétés immunochimiques des auto-anticorps en cause sont résumées dans le (tableau1).

1.4.1.1.3. 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 [19, 22,24].
- 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 [25].
- 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 [19,22].
- Il existe des variétés « mixtes » résultant de la présence simultanée d'auto-anticorps « chauds » IgG et d'auto-anticorps « froids » IgM.

Tableau I : Principales caractéristiques des différents types d’AHAI [26].

Type d’AHAI	Terrain/clinique	Formes secondaire	Classe d’Ig	Optimum thermique °C	Spécificité du TDA
AHAI à auto anticorps « chauds »	Adulte > enfant Hémolyse extravasculaire, mode d’installation subaiguë	~ 50% des cas	IgG _ IgA, IgM	37	IgG±C3d
MCAF	>50 ans Hémolyse extravasculaire± acrosyndrome	IgM kappa monoclonale dans 90% des cas±lymphome lymphoplasmocytaire	IgM»IgA ou IgG	4	C3
AHAI à auto-anticorps « froids » transitoires	Enfant, adulte Jeune Hémolyse Intra-vasculaire	Infections (mycoplasme, EBV. . .)	IgM polyclonale	4	C3
Hémoglobinurie Paroxystique « à Frigore »	Exceptionnelle chez l’adulte Hémolyse aiguë Intra-vasculaire	Infections (mycoplasme, syphilis, virus)	IgG (hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner)	>30	C3
AHAI « mixte »	Adulte	LMNH	IgG, IgM±AF	4- 37	IgG±C3

AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; TDA: test direct à l’anti globuline (Coombs direct) ; MCAF: maladie chronique des agglutinines froides ; AF : agglutinines froides ; AC. : Anticorps ; **Ig.** : Immunoglobuline ; LMNH: lymphome malin non hodgkinien

1.4.1.2. 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.

1.4.1.3. Classification évolutive [4,19]

On distingue enfin les formes aiguës et les formes chroniques.

1.4.1.3.1. Les formes aiguës

Elles débutent brusquement, 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 prélude à une forme chronique à poussées récidivantes.

1.4.1.3.2. 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

1.4.2. Etiologie

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'immunodéficiences, les infections [27]. Les désordres lymphoprolifératifs sont les plus fréquents des formes associées, ils avoisinent les 50% des cas. Actuellement, les formes secondaires ou associées sont devenues prépondérantes entre 60 et 80% selon les séries [4,21]. Ces considérations incitent à rechercher de manière systématique une pathologie sous-jacente dont l'AHAI serait, pour ainsi dire, une maladie secondaire (tableau2).

1.4.2.1. Maladies auto-immunes associées

1.4.2.1.1. Lupus érythémateux disséminé (LED)

Le LED est une maladie inflammatoire d'origine auto-immune touchant un grand nombre d'organes. 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 LED. 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 [28]. La cause de l'anémie du LED 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 LED [29,30].

Une anémie hémolytique apparemment idiopathique peut précéder de plusieurs années l'apparition de signes de lupus. 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 7) [2].

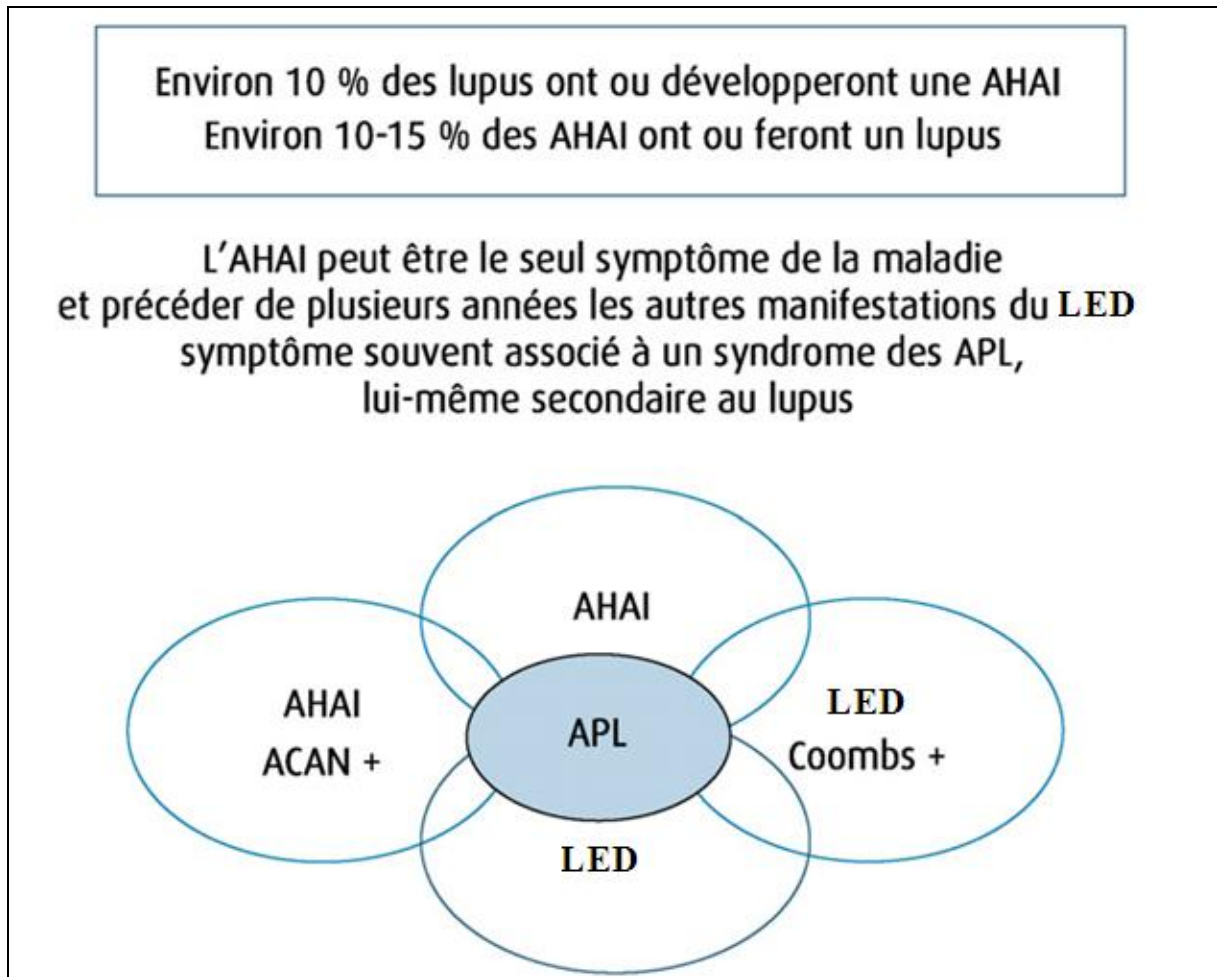


Figure 7 : AHAI et LED [2]

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

1.4.2.1.2. Syndrome d'Evans [1, 31,32]

Le syndrome d'Evans se définit stricto sensu par la survenue, simultanée ou décalée dans le temps, d'une thrombopénie auto-immune (THA) et d'une AHAI et/ou d'une neutropénie auto-immune [33]. 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 THA/AHAIs 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.

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 [34] ou encore un lymphome non hodgkinien [35]. En dehors des défauts d'apoptose dépendante de Fas chez les enfants atteints d'un syndrome des antiphospholipides [36], la physiopathologie du syndrome d'Evans «idiopathique » est en grande partie méconnue.

1.4.2.1.3. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) [37]

Le SAPL associe en effet des thromboses, des avortements ou des pertes fœtales répétées et des APL. Il a été suggéré que les APL pouvaient jouer un rôle direct dans le mécanisme de l'hémolyse immune.

1.4.2.1.4. Anémie de Biermer [19,38 ,39]

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 est 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, il permet l'absorption de 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, 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.

1.4.2.1.5. Purpuras thrombopénique auto-immuns [40,41]:

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 [42].

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 LED).

1.4.2.1.6. Polyarthrite rhumatoïde [22] :

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).

1.4.2.1.7. Syndrome de Gougerot sjögren [43]

C'est une MAI des glandes exocrines (principalement salivaire et lacrymale). On pourrait parler d'exocrinopathie auto-immune. Il existe deux formes de syndrome de Gougerot sjögren : la forme primitive isolée et la forme secondaire associée à une MAI telle que la polyarthrite rhumatoïde, le LED, l'AHAI.

1.4.2.2. Hémopathies lymphoprolifératives associées

1.4.2.2.1. La leucémie lymphoïde chronique [44, 45,46]

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.

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.

1.4.2.2.2. Lymphome non hodgkinien (LNH) [21,47]

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.

1.4.2.2.3. Maladie de hodgkin [19,21]

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.

1.4.2.2.4. Lymphodénopathies angio-immunoblastiques

Une place particulière doit être faite aux lymphodénopathies angio-immunoblastiques avec dystroprotéïnémie, 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 [19].

1.4.2.3. Tumeurs associées [22, 48,49]

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.

1.4.2.3.1. kyste ovarien et AHAI [49]

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.

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.

1.4.2.3.2. Thymome et AHAI [49]

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. 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. 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.

1.4.2.3.3. Tumeur gastrique et AHAI [49]

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. 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.

1.4.2.3.4. Autres cancers et AHAI [49]

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 [49].

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 [49].

1.4.2.4. Syndrome myélodysplasique [50]

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.

1.4.2.5. Pathologies infectieuses associées [22,51]

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.

1.4.2.5.1. Mononucléose infectieuse [52]

Dans la mononucléose infectieuse, l'anémie hémolytique est présente dans 1 à 3 % des cas [19]. 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 [52].

1.4.2.5.2. 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 [19,53]. 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.

1.4.2.5.3. Pneumopathie atypique [19]

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.

1.4.2.5.4. Infections bactériennes et fongiques [6,54]

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.

1.4.2.6. Déficits immunitaires associés [19]

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.

1.4.2.7. Grossesse et AHAI [55, 56,57]

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 fœtale 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.

1.4.2.8. 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 [21,58].

1.4.2.8.1. Alpha-méthylidopa (ALDOMET®) [10, 19,59]

On sait depuis longtemps que le prototype des médicaments responsables d'AHAI est l'alpha-méthylidopa, 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.

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 8). 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.

1.4.2.8.2. La lévofloxacin [60]

L'AHAI induite par la lévofloxacin 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 témafloxacin ont été également rapportés. D'ailleurs, la témafloxacin a été retirée du marché en 1992 en raison de cet effet secondaire. Le mécanisme d'action par lequel la lévofloxacin occasionne l'anémie hémolytique est inconnu. La cause la plus probable serait une réaction immunologique.

1.4.2.8.3. Autres médicaments [10,61, 62, 63]

Certains ont été incriminés dans la survenue d'AHAI : lévodopa, acide méfénamique, cimétidine, procaïnamide, quinine, glibenclamide, diclofénac. 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 9 et 10) [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].

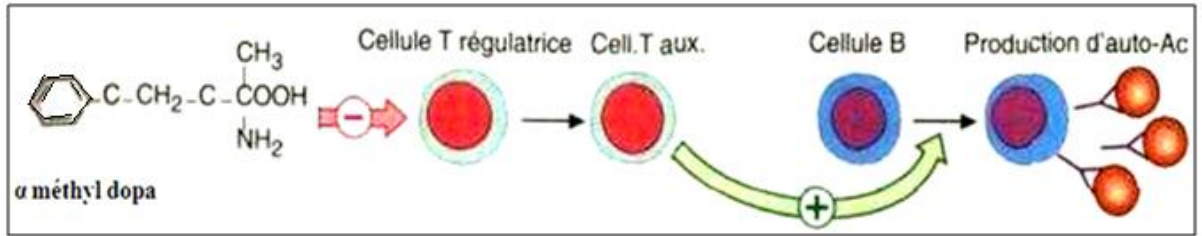


Figure 8 : Hémolyse auto-immune due au médicament type haptène [10]

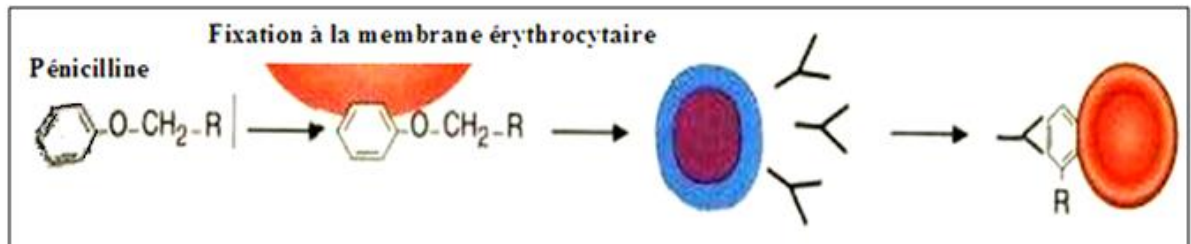


Figure 9: Hémolyse auto-immune due au médicament type haptène [10].

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.

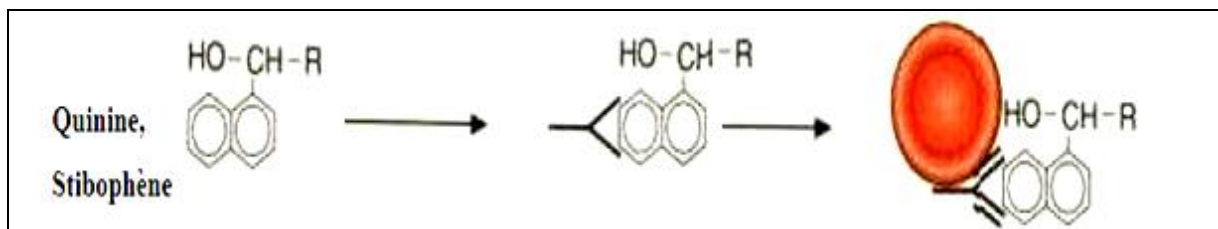


Figure 10: Hémolyse auto-immune due au médicament type quinine [10]

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 non impliqués.

Tableau II: Principales maladies ou circonstances pouvant être associées aux AHAI [4, 9]

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 Lévoﬂoxacine, Acide méfénamique, Diclofénac, Lev dopa Cimétidine, Glibenclamide, Procainamide, quinine
Syndrome : déficience immunitaire	Candidose chronique mucocutanée Grossesse, VIH. Greffe d'organe

1.5. 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 [4,64].

1.5.1. 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 [65,66].

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 [67] 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 [64,68]. 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 [69,70].

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 [64,71]. 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 [64,71].

Les LT régulateurs se maintiennent en périphérie tout au long de la vie où ils représentent 4 à 10 % des les LT CD4+ [71]. Ce maintien requiert une stimulation antigénique permanente [71]. 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 LED. Certains médicaments, comme l'alpha-méthyl dopa, qui inhibent les LT suppresseurs peuvent également déclencher une AHAI. 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.

1.5.2. Clonalité [4]

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.

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.

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.

1.5.3. 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 [67], 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 rhumatologique auto-immune induite par une infection streptococcique).

1.5.4. Facteurs génétiques [4]

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 [4]. 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 de 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 cœliaque, 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.

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 LED.

Deuxième PARTIE :
Du DIAGNOSTIC A L'ATITUDE
THERAPEUTIQUE

1. Aspect diagnostique

1.1. Diagnostic cliniques

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 [2].

1.1.1. Les AHAI à auto-anticorps chauds [33]

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.

1.1.1.1. 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.

1.1.1.2. Forme chronique

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 de l'âge des patients. Une douleur d'angine de poitrine, une phlébite des membres inférieurs, une fièvre inexpliquée, 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.

1.1.2. Les AHAI à auto-anticorps »froids » [19]

1.1.2.1. 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 [63]. Certains signes peuvent égarer le diagnostic comme l'agitation ou 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.

1.1.2.2. 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.

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 [6].



Figure 11 : Syndrome des agglutinines froides.

1.1.3. Formes mixtes [19]

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.

1.2. Diagnostic immuno-hématologique :

Il se base sur le test de Coombs direct qui, du fait de sa simplicité et de sa sensibilité est l'examen déterminant mais également sur l'étude de l'élueat des GR et sur la caractérisation des AC sériques. Ces examens doivent permettre d'affirmer la présence d'auto-anticorps dirigés contre un Ag des GR et identifier leur spécificité.

1.2.1. Test de Coombs direct

1.2.1.1. Principe et technique [22,72]:

Il 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 12).

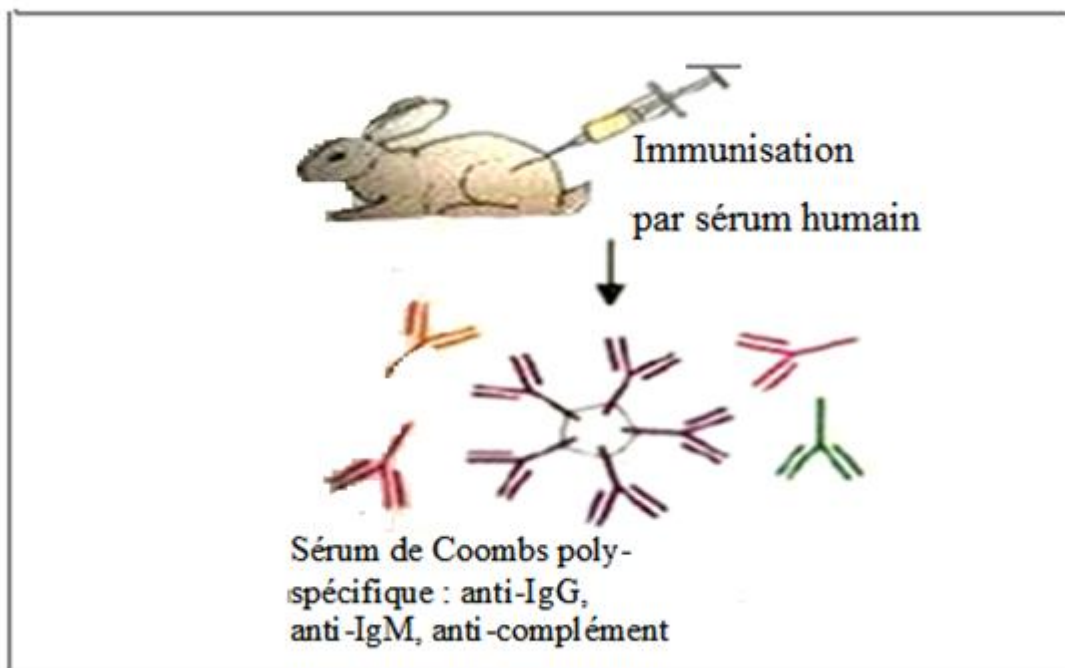


Figure 12 : Production de sérum de Coombs [10]

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 comprenait dans sa description initiale trois étapes essentielles dont découle le 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 de « ponts » et l'agglutination des GR sensibilisés se fait sur plaque ou en tube. (figure 13).

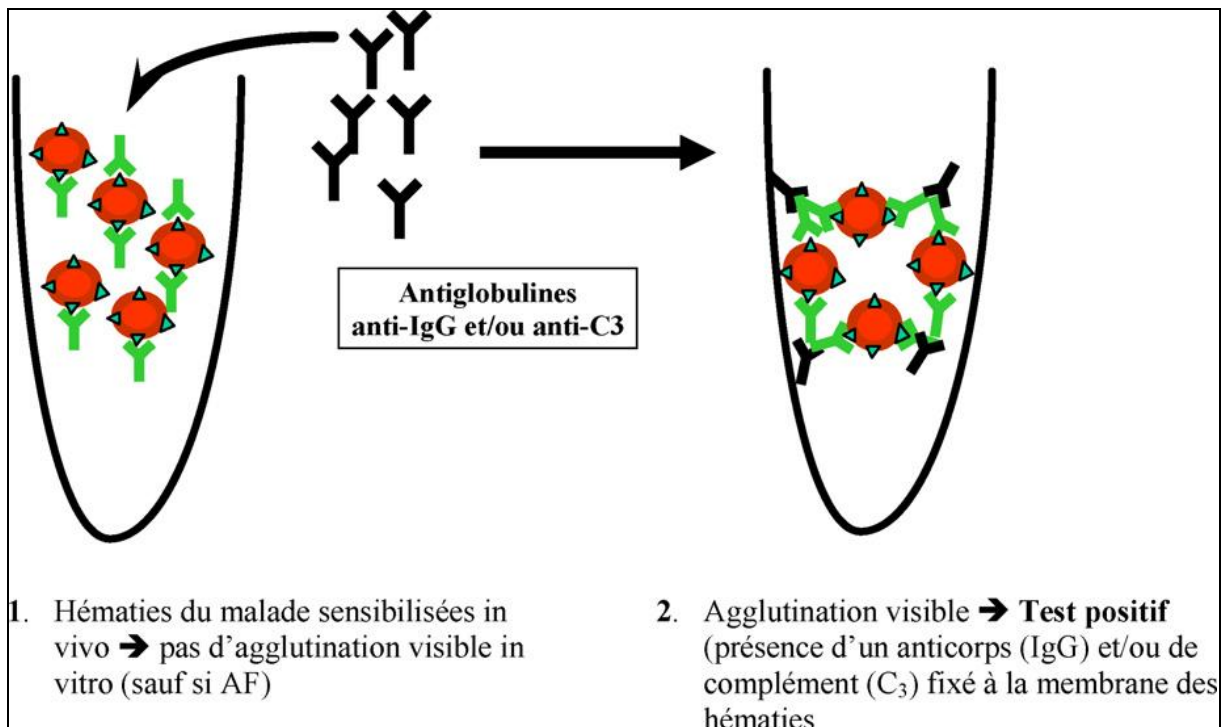


Figure 13 : Test directe à l'anti-globuline [1]

Actuellement, le test de Coombs direct fait appel à des AC monoclonaux anti-globulines humaines et la technique classique en tube est le plus souvent remplacée par une technique en gel, à l'aide d'une batterie de gels contenant chacun un AC monoclonal spécifique (anti-IgG, anti-C3, anti-IgA, anti-IgM). 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 : recherche d'AC antinucléaires (surtout chez la femme jeune), électrophorèse des protéines, 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 [2].

1.2.1.2. Sensibilité et limites : [1,73]

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 [19].

Il connaît cependant certaines limites :

❖ Faux positifs

- La positivité du test de Coombs peut s'observer en dehors d'une hémolyse auto-immunes, 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 décrit chez les sujets normaux.
- Un test de Coombs direct positif ne signifie pas obligatoirement AHAI (nombreux faux positifs.) 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 [19,74].

❖ 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 [19-75]. 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 [76].

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 » [19,75].

1.2.2. 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 14), 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 dans le temps le titre de l'auto-anticorps 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.

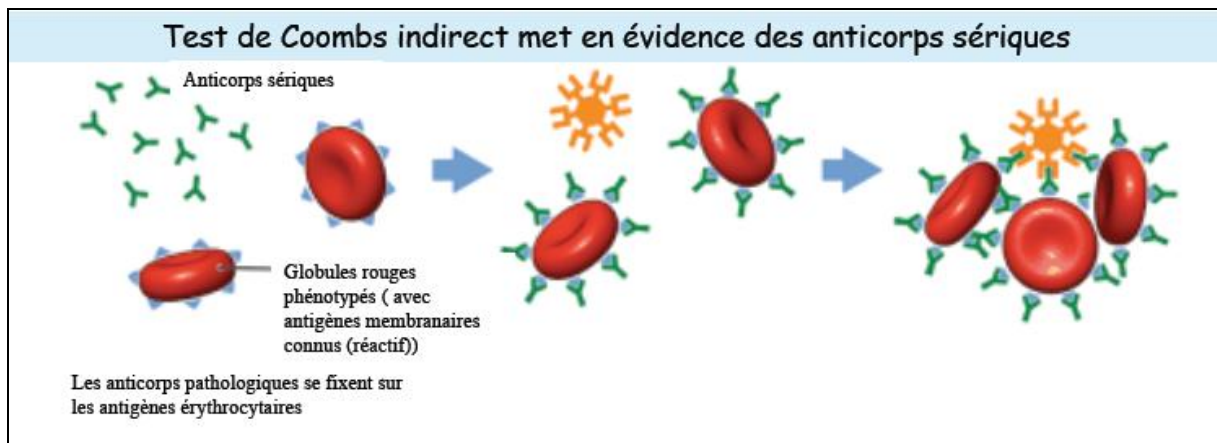


Figure 14 : Test de Coombs indirect [10]

1.2.3. Test d'éluion et spécificité des auto-anticorps [4]

L'éluion 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'éluion 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.

Le principe consiste à mettre dans un tube à essai des GR (et leur auto-anticorps) qui seront chauffer 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'éluion 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 [77].

1.3. Diagnostic biologique [22]

Dès le prélèvement de sang, on peut observer une auto-agglutination spontanée des hématies dans le tube de prélèvement. Ce phénomène est typiquement observé dans la MCAF, mais il faut savoir qu'il n'est pas exceptionnel dans les variétés « chaudes ».

1.3.1. Hémogramme [1,2]

1.3.1.1. Hématie

L'hémogramme montre une anémie d'intensité très variable, le taux d'Hgb est de 3 à 10g/dl, normochrome, normocytaire ou macrocytaire témoignant de l'hyperéticulocytose. La morphologie érythrocytaire est variable : on peut noter une anisocytose, polychromatophilie, la présence de sphérocytes qui se distingue de celle constatée au cours de la sphérocytose héréditaire, voire de quelques schizocytes, une érythroblastose d'intensité très variable, moindre dans les formes chroniques.

1.3.1.2. 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.

1.3.1.3. 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.

1.3.1.4. 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.

1.3.2. 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 infiltrant la moelle.

1.4. Diagnostic biochimique [3]

Il s'agit de signes biologiques témoignant de la destruction des hématies : augmentation de la bilirubine non conjuguée et du taux de la lactico-déshydrogénase (LDH), chute de l'haptoglobine. On note également une hémoglobinémie et une hémoglobinurie (présence d'Hgb à la bandelette réactive, sans hématie intacte en cytologie) puis une hémossidérinurie.

1.5. Diagnostic positif et différentiel

Les manifestations cliniques révélatrices des AHAIc ne sont pas spécifiques. Elles associent à des degrés variables un syndrome anémique et des signes d'hémolyse extravasculaire à type de subictère conjonctival, voire d'ictère généralisé avec urines foncées. Lorsque l'hémolyse est particulièrement intense et le début brutal, des signes d'hémolyse intra-vasculaire (fièvre, lombalgies, urines plus ou moins une insuffisance rénale) peuvent être associés et faire parfois errer le diagnostic. En dehors de toute maladie associée, une SMG modérée liée à l'hémolyse extravasculaire est observée dans 30 à 50 % des cas [1]. Une SMG plus importante que ne le voudrait le degré d'hémolyse doit inciter à rechercher une maladie sous-jacente et notamment une hémopathie lymphoïde.

Biologiquement, le diagnostic est évoqué devant une anémie classiquement normochrome macrocytaire et régénérative, avec parfois des érythroblastes circulants. Un nombre normal, voire abaissé de réticulocytes peut néanmoins s'observer, dans 10 à 20 % des cas d'AHAI [75] :

- 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.

En dehors du cadre particulier du syndrome d'Evans, le nombre de leucocytes et de plaquettes est normal. L'hyperleucocytose peut être particulièrement importante à la phase initiale et s'accompagner d'une myélémie.

Le caractère hémolytique de l'anémie est facilement confirmé par l'élévation modérée du taux de LDH et/ou de bilirubine libre, et par la baisse souvent marquée de l'haptoglobine, qui reste le marqueur le plus sensible d'hémolyse intra-vasculaire (sensibilité 90 à 95 %) mais son taux s'abaisse aussi dans les AHAIc où l'hémolyse extravasculaire prédomine [1]. Enfin, même si ce paramètre (l'haptoglobine) 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 [1]. En cas d'hémolyse intra-vasculaire, en plus des anomalies que nous venons d'énumérer, la présence d'Hgb libre plasmatique, d'une hémoglobinurie et/ou d'une hémosidérinurie est classique [75].

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 [1]. 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, du fait de la déformation et de la phagocytose incomplète in vitro des hématies sensibilisées par les auto-anticorps [75].

En présence d'AF, l'auto-agglutination des hématies est régulièrement observée à température ambiante. Enfin l'absence ou la présence en faible nombre de schizocytes est un élément déterminant pour éliminer une microangiopathie thrombotique. Outre la confirmation du caractère hémolytique de l'anémie, le diagnostic d'AHAI implique la positivité du TDA.

Les principaux diagnostics différentiels en cas d'anémie hémolytique sont :

- une anémie hémolytique induite par un médicament ;

Il faut éliminer une anémie hémolytique immuno-allergique, il s'agit du dépôt passif sur la membrane de l'hématie d'un complexe sérique antigène-anticorps immuno-allergique, et c'est l'activation secondaire du C qui détermine l'hémolyse. L'AC est un médicament (molécule active, métabolite ou excipient) qui provoque la formation d'un AC anti-médicament à l'occasion d'un premier traitement. C'est la poursuite de ce médicament ou sa réintroduction qui provoque l'hémolyse. L'AC est de type IgG, IgM ou rarement IgA. La réaction

Ag-Ac peut se réaliser à la surface de l'hématie (médicament haptène) ou dans le plasma et le complexe immun se dépose sur la membrane érythrocytaire.

➤ Allo-immunisation par incompatibilité ;

- Allo-immunisation fœto-maternelle : La formation d'un allo-anticorps résulte d'une allo-immunisation érythrocytaire dans une situation materno-fœtale. L'incompatibilité fœto-maternelle résulte de la transmission de la mère au fœtus d'AC maternels ayant pour cible des Ag des hématies fœtales.

Le test de Coombs est positif. Les Ig élues reconnaissent des Ag de GR n'existant pas chez le patient, il s'agit d'allo-anticorps.

- Accidents transfusionnels (incompatibilité ABO, ou d'autres systèmes antigéniques).

➤ En cas de sphérocytose héréditaire ;

Il faut éliminer l'anémie de Minkowski-Chauffard. Une AHAI peut s'accompagner de la formation de sphérocytes, mais le test de Coombs érythrocytaire est positif. La sphérocytose constitutionnelle de Minkowski-Chauffard est une maladie héréditaire par déficit qualitatif ou quantitatif d'une protéine de la membrane du GR. L'anomalie génère une sphérocytose bien visible sur le frottis sanguin.

2. . Modalités évolutives des AHAI [1]

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 [75], 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 [21].

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 [21,35].

Parmi les autres complications évolutives possibles, plusieurs auteurs ont rapporté un risque accru de thrombose veineuse profonde [78]. Ce risque semble particulièrement élevé chez les patients qui ont des AC antiphospholipides [79] 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.

3. Traitement des AHAI

Le traitement des AHAI repose exclusivement sur des données empiriques et rétrospectives [80]. Non seulement dans les formes idiopathiques mais aussi dans la plupart des formes secondaires où l'anémie semble évoluer de manière autonome, indépendamment de celle de la maladie associée.

Il se base sur un plan purement symptomatique, en réduisant l'hémolyse par action sur les effecteurs de la destruction globulaire (corticoïdes, danazol, splénectomie). Mais on cherche aussi à agir sur la production d'AC, à les inhiber ou à les détourner de leurs cibles antigéniques (corticoïdes, cytotoxiques, cyclosporine A, Ig IV à haute dose, échanges plasmatiques, sérum antilymphocytaire, absorption sur colonne d'affinité).

Le choix du traitement dépend de quelques critères simples : les uns sont cliniques (âge et état général des malades, sévérité de l'hémolyse, caractère aigu ou chronique de l'anémie et sa nature idiopathique ou secondaire), les autres sont immunologiques (classe de l'auto-anticorps et son activité thermique) ; ces derniers représentent actuellement des critères essentielles.

3.1. Mesures d'ordre général [2]

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. Beaucoup d'équipes prescrivent assez systématiquement des folates quelle que soit la gravité de l'anémie, uniquement en raison de l'augmentation des besoins du fait de l'activité régénérative, et à une posologie quotidienne plutôt de 0,4 mg/j, probablement suffisante.

Les mesures de protection contre le froid s'imposent en cas d'AC froids car les malades peuvent être très sensibles à l'environnement probablement en liaison avec l'optimum thermique de leur AC (rarement déterminé de façon précise). Il faut prévenir avec soins la maladie thromboembolique veineuse particulièrement s'il existe des APL associés et si le malade est au repos.

3.2. Traitement de 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 hématicrite tolérable [4].

Généralement, l'hémolyse se résout en quelques jours à quelques semaines [59]. 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.

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

Elles constituent le modèle standard des essais thérapeutiques des AHAI.

3.3.1. Transfusion [2,81]

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).

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 [1], 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 [4,20].

3.3.2. Corticothérapie [6, 7]

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).

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, œufs, 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.

3.3.3. Danazol [2, 7]

C'est un androgène dérivé de l'éthistérone ayant un effet antigonadotrope, dénué d'effets ostrogéniques 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.

3.3.4. La splénectomie [2,7]

Les limites des corticoïdes ou corticoïde-danazol amènent fréquemment à envisager en seconde intention une splénectomie, qui peut être réalisée par cœlioscopie, 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.

3.3.5. Immunosuppresseurs [7]

Les agents cytotoxiques immunosuppresseurs constituent le troisième recours en cas d'échec aux deux autres types de traitements. Mais leur indication en deuxième ligne peut être envisagée soit pour les mauvais candidats à la splénectomie soit pour réduire la posologie et les effets indésirables des corticoïdes. Les immunosuppresseurs les plus utilisés [2]:

- L'azathioprine est utilisé à la posologie de 2 mg/kg/j per os.
- Le chlorambucil per os (0,2 mg/kg/j).
- le cyclophosphamide soit per os (1,5 mg/kg/j), soit en bolus IV de 750 mg/m² toutes les 4 semaines mais aucune évaluation de ces traitements.

3.3.6. Immunomodulateurs

3.3.6.1. 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 [11,82].

3.3.6.2. Les échanges plasmatiques [2,19] :

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

- 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.

3.3.7. Nouveaux médicaments ayant une indication potentielle

Vu les nombreux problèmes (échec, résistances et effets indésirables) que posent les traitements standards, de nouvelles approches plus ciblées avec des activités très prometteuses montrent aujourd'hui leur efficacité en phase clinique.

3.3.7.1. Rituximab [83,84 ,85]

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+. Son mécanisme d'action inclut la cytotoxicité cellulaire C dépendant, la cytotoxicité AC dépendant, une inhibition de la prolifération des LB et une induction de l'apoptose. De part son mécanisme d'action, le rituximab est une nouvelle approche dans de nombreuses MAI liées à la production d'auto-

anticorps (LED, 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. 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 [85].

3.3.7.2. Liposomal clodronate [86]

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.

3.3.7.3. Le mycophénolate mofétil (MMF) [3]

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.

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.

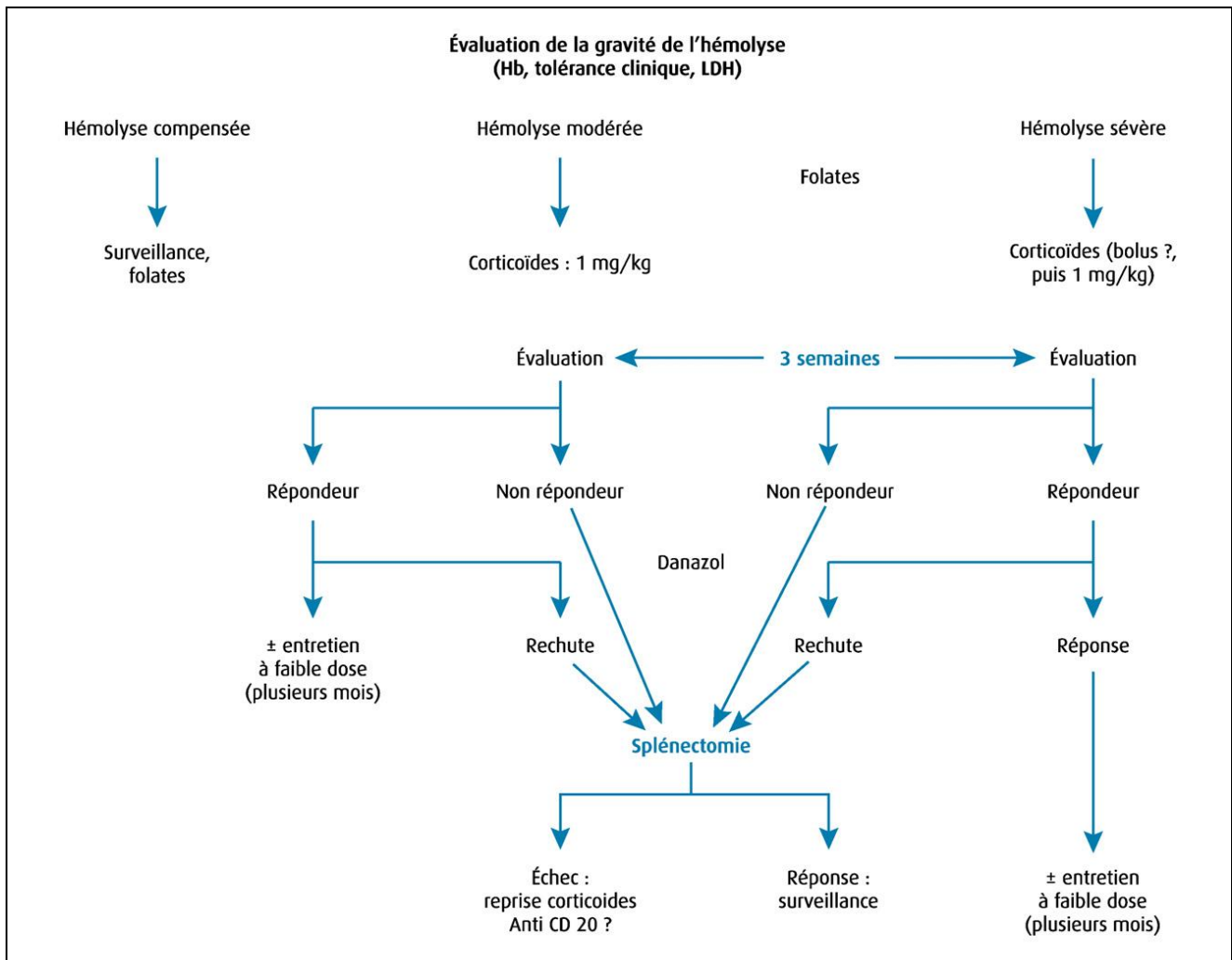


Figure 15 : Prise en charge des AHAIc [2]

3.4. 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.

3.4.1. 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.

3.4.2. Transfusion [2]

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.

3.4.3. Traitement supresseurs

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 [3, 19,87].

Les agents immunosuppresseurs sont susceptibles de diminuer le titre des AF, à condition de les prescrire au long cours [6]. Le cyclophosphamide est le plus utilisé surtout dans les AHAI réfractaires [88]. Les agents immunosuppresseurs constituent le deuxième recours dans la MCAF.

3.4.4. Echange plasmatiques

Réalisés en circuit extracorporel réchauffé, ils ont démontré chez certains patients atteints de MCAF un succès immédiat mais transitoire [19].

3.4.5. Splénectomie [89]

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.

3.4.6. Rituximab [86, 90,91]

Dans la MCAF (associant ou non un 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.

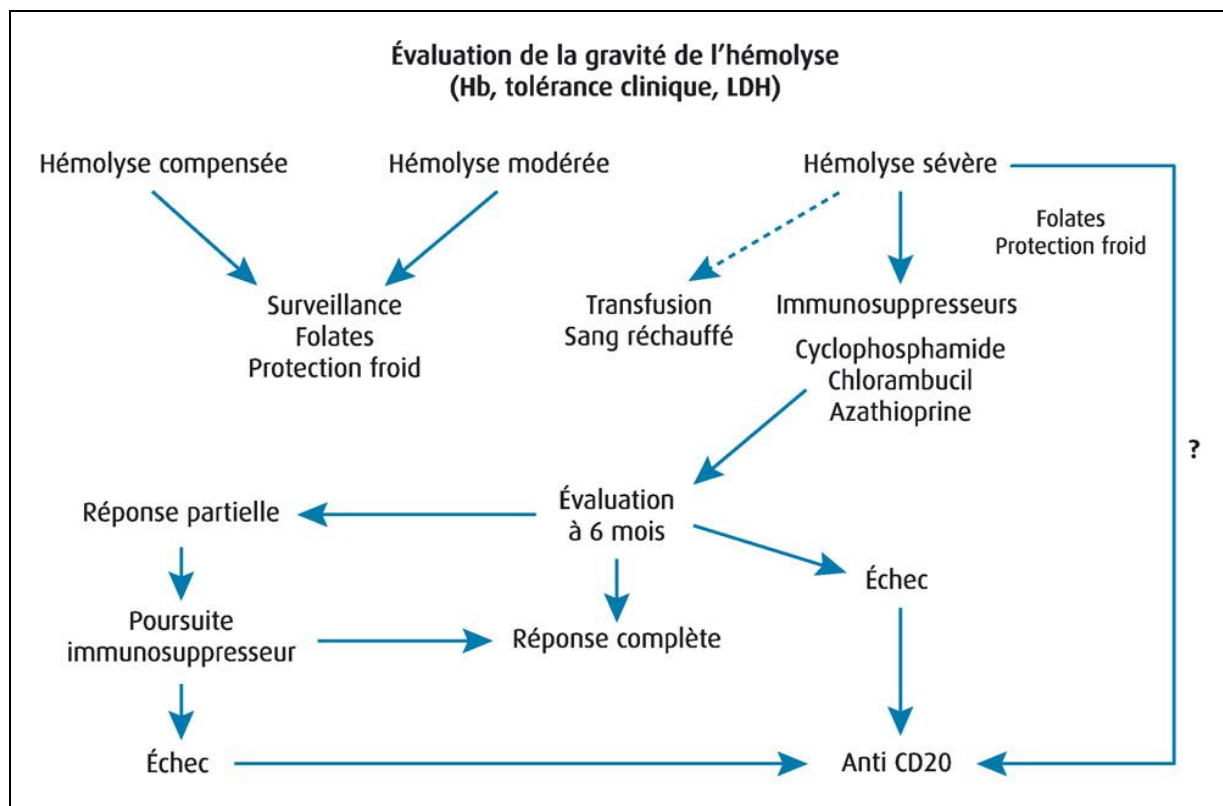


Figure18: Prise en charge de la MCAF [2]

4. 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 [1]. 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 [92]. 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 [1]. La fludarabine est parfois responsable par elle-même d'une anémie hémolytique qui peut être sévère [21,93]. Elle peut néanmoins, paradoxalement, être utilisée avec succès en cas d'AHAIc [92]. 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 [94] compte tenu du risque infectieux accru. 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 [95]

5. Traitement en voie de recherche dans les MAI

Se 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 interférentes 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 [67,96].

5.1. Greffe de la moelle osseuse [3]

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. 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.

5.2. L'interaction récepteur T-antigène

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

5.2.1. Anticorps monoclonaux [84,85]

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 [3]. 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).

5.2.2. 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.

5.2.3. Co-signaux d'activation [97]

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 allo-génique, 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-CMHI, CD2-CD58, CD11a/ 18-CD54. Cette approche est attirante dans les MAI spontanées dont les Ag cibles sont en règle générale multiples.

5.3. Le réseau des cytokines [98]

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.

5.4. 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 [99] ;
- 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 et est cours d'essais en phase III [11]. Des petites molécules dérivées du benzimidazole [100] 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 [101].

L'utilisation des dérivés du récepteur du C 1 (CR1) peut inhiber l'hémolyse immune C dépendant [13]. De même l'utilisation de nouvelles Ig IV pourrait augmenter l'expression de FcγRIII entraînant ainsi le blocage de la phagocytose [102].

5.5. 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 [103].

CONCLUSION

La compréhension de la physiopathologie des AHAI et des mécanismes des processus auto-immunes, nous a permis de comprendre la complexité immunologique et étiologique des AHAI. Ainsi, cela nous a permis d'avoir une bonne vision sur les différents concepts pathologiques auto-immuns et de distinguer les différentes formes étiologiques, cliniques et biologiques des AHAI.

L'AHAI est un événement rare, mais dont le pronostic reste relativement mauvais. Le diagnostic d'AHAI repose sur une interprétation simple mais rigoureuse des paramètres immuno-hématologiques et un certain nombre d'examen complémentaires sont également nécessaires afin de ne pas méconnaître une maladie associée. Dans les formes présumées « idiopathiques », la surveillance des patients les plus âgés doit être prolongée au-delà de la rémission afin de dépister l'apparition éventuelle d'un lymphome ou d'une myélodysplasie à distance. Le traitement de première ligne des AHAIc repose sur la corticothérapie, qui expose à de nombreux effets secondaires. Cependant la corticothérapie et la splénectomie sont notoirement peu ou pas efficaces au cours de la MAF. L'intérêt du rituximab, dont l'efficacité semble particulièrement prometteuse dans les formes « réfractaires » d'AHAI, mérite d'être évalué à une phase plus précoce de la prise en charge de la maladie.

Dans un avenir proche, il est probable que d'autres biomédicaments, ciblés sur les LB ou sur l'activation du C, seront développés dans les AHAI.

Résumé

Résumé :

Les anémies hémolytiques auto-immunes sont peu fréquentes en hématologie, elles se définissent comme des états acquis d'hyper hémolyse qui s'accompagnent de la présence, à la surface des hématies, et parfois dans le sérum, d'auto-anticorps dirigés contre les constituants antigéniques érythrocytaires entraînant ainsi leur destruction prématurée. Ces hémolyses impliquent la phagocytose via la fixation des auto-anticorps aux récepteurs du Fc et/ou la formation d'un complexe anticorps antigène entraînant l'activation de la voie classique du complément. En revanche, ceux qui concourent à la rupture de tolérance et à la production d'auto-anticorps restent en grande partie méconnus.

Les anémies hémolytiques auto-immunes peuvent être soit primitives soit dans environ la moitié des cas, secondaires à une autre maladie sous-jacente (maladie auto-immune, hémopathie lymphoïde...) ou encore induites par un médicament. Malgré la variabilité des signes cliniques, Le diagnostic de cette anémie reste relativement facile, il est souvent biologique et repose sur la recherche des stigmates biologiques habituels de l'anémie hémolytique (chute de l'haptoglobine, hyper réticulocytose, augmentation de la bilirubine non conjuguée) et sur l'identification des auto-anticorps de nature (IgG ou IgM), exceptionnellement d'une autre classe de type (IgA) et/ou des fractions de complément par le test de Coombs direct.

Toutes les modalités thérapeutiques proposées y compris les tentatives les plus récentes, montrent qu'aucun progrès décisif n'est venu bouleverser les schémas thérapeutiques établis depuis des années. Certaines formes résistent encore aux traitements, expliquant les décès encore dus à cette anémie. Des efforts sont encore à déployer afin d'instaurer une tolérance des auto-antigènes érythrocytaires.

ملخص

إن أمراض فقر الدم الانحلالي الدائي في علم الدم، وهي تعرف بحالات الانحلالات الدم المكتسبة المصاحبة لوجود مضادات أجسام ذاتية على سطح الكريات الحمراء، وغالبا في المصل والموجهة ضد مكونات الكريات الحمراء المولدة للمضادات، مما يؤدي إلى تدميرها السابق لأوانه.

هذه الانحلالات تؤدي إلى البلعمة من خلال تثبيت مضادات الأجسام الذاتية على المستقبلات (FC) أو تشكيل مركب مضاد أجسام- مضاد الأجسام مما يؤدي إلى تفعيل المسلك الاعتيادي للمركب بالمقابل كل ما يصادف تمزيق التوافق وإنتاج مضادات الأجسام يبقى مجهولا.

يمكن أن تكون أمراض الدم الإحالي الذاتي أولية فيما يقدر بنصف الحالات وثانوية بمرض آخر مجاور، أو الناتجة عن الدواء، رغم الأعراض السريرية يبقى التشخيص صعبا، وهو غالبا بيولوجيا ويعتمد على عدة معايير بيولوجية وأيضا على تحديد طبيعة مضادات الأجسام الذاتية (IgG, IgM) واستثناءا للنوع الآخر (IgA) أو وحدات المركب باختبار كومبس المباشر.

جميع الطرق العلاجية المتاحة فيما في ذلك الطرق الحديثة، أوضحت على أنه لا يوجد تطورا في أساليب العلاج منذ سنوات، عدة محاولات ومجهودات يجب بدلها لإيجاد توافق لمضادات الأجسام الذاتية.

Abstract:

Autoimmune hemolytic anaemias are not very frequent in hematology; they are defined as acquired states of hyper hémolyse which are accompanied by the presence, on the surface of red blood corpuscles, and sometimes in the serum, of autoantibodies directed against the antigenic components érythrocytaires thus involving their premature destruction. These hémolyses implies phagocytosis via the fixing of the autoantibodies to the receivers of the FC and/or the formation of a complex antibody antigen involving the activation of the traditional way of the complement. On the other hand, those which contribute to the rupture of tolerance and with the production of autoantibody remain mainly ignored.

Autoimmune haemolytic anaemias can be either primitive or in approximately half of the cases, secondaries to another subjacent disease (auto-immune disease, lymphoid hemopathy...) or induced by a drug. In spite of the variability of the clinical signs, the diagnosis of this anaemia remains relatively easy, it is often biological and rests on the research of the usual biological marks of hemolytic anaemia (falls of the haptoglobine, hyper réticulocytose, increase in the not combined bilirubine) and on the identification of the autoantibodies of nature (IgG or IgM), exceptionally of another class of the type (IgA) and/or the fractions additional by the test of direct Coombs.

All the therapeutic methods suggested including the most recent attempts, show that no decisive progress came to upset the therapeutic diagrams drawn up since years. Certain forms still resist the treatments, explaining the deaths still due to this anaemia. Efforts are still to deploy in order to found a tolerance of the car-antigens érythrocytaires.

REFERENCE

[1]. **Michel. M**; Anémies hémolytiques auto-immunes. 13-006-D-20_2009

- [2]. **Philippe.P** ; Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. *Presse Med.* **2007**; 36: 1959–69
- [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]. **Motta.M, Cavazza A, Micliori C et al.** Autoimmune haemolytic anaemia in a newborn infant. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* **2003**, 88 : F 341
- [6]. **Dacies J** The hemolytic anaemias.vol3. The autoimmune haemolytic anaemias London : chrcill Livingsstone, **1992** : 1-528
- [7]. **Gehre BC, Friedberg RC.** Autoimmune haemolytic anemia. *Am J Hematol* **2002** ,69 : 258- 71
- [8]. **Beaumont, F. Canonne-Hergaux .**Erythrophagocytose et recyclage du fer héminique dans les conditions normales et pathologiques ; régulation par l'hepcidine C. / *Transfusion Clinique et Biologique* 12 -**2005**- 123–130
- [9]. **Michel.M** Anémies hémolytiques auto-immunes. *Revue de médecine interne* 29 -**2008**- 105–114.
- [10]. **Gerd- Rugiger. Bumester Antonio. Pezzutto. Et AL .**Atlas de poche D'immunologie. médecine/ science. N° d'éditeur 10532 - N° d'imprimeur 50824 - Dépôt légal novembre 2000.
- [11]. **Wendell F. Rosse, Peter Hillmen and Aland D. Schreiber** Immune-Mediated hémolytic Anemia. *Hematology* **2004** (1) 48-54.
- [12]. **Boackle SA, Holers VM.** Role of complement in the development of autoimmunity. *Curr Dir Autoimmun.* **2003** ; 6 : 154-68.

- [13]. **Anna M. Bloma, Teresia Hallströmb, Kristian Riesbeckb and AL.** Complement evasion strategies of pathogens—Acquisition of inhibitors and Beyond. 0.1016/j.molimm.2009.04.025.
- [14]. **Marie-Agnès Dragon-Durey, Véronique Fremeaux-Bacchi.** Déficits en protéines du complément en pathologie humaine. *Presse Med.* **2006**; 35: 861-70
- [15]. **Bruno Varet A.** Cytopénies auto-immunes, Supplément au N°349, *Revue Française des Laboratoires*, **2003**.
- [16]. **Jean-Luc Dionne, MD, FRCPC,** Anémie hémolytique : approche générale. *Ann Biol Clin Qué-* **2006**;43(2):34-40.
- [17]. **Pierre Youinou a, Yves Renaudineau.** Le pourquoi et le comment de l'auto-immunité. *Revue Francophone des Laboratoires*, juillet-août **2006**, N ~ 384.
- [18]. **Vazquez Lopez Me, Fernandez Iglisias JI,** Autoimmune hemolytic anemia due to biphasic hemolysin. *An Pediatr (Barc)* **2003** ; 59 ; 194_195.
- [19]. **Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. and al.** The pathology of autoimmune haemolytic anemia. *J Clin Pathol* **1992**;45:1047-52.
- [20]. **Petz LD, Garraty G.** Immune haemolytic anemias. Philadelphia PA: Churchill Livingstone; **2004**.
- [21]. **Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, et al.** characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults ; retrospective analysis of 83 cases. *Revue med interne* ; **2002** ; NOV. 23(11) ; 901-9.
- [22]. **Brouet .JC.** Anémies hémolytiques auto-immunes (étiologie, diagnostique, traitement). *Revue du praticien*, **2002**, 50, 567-571.
- [23]. **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.

- [24]. **Young .AL, Moon. KK, Bong. HH. And al.** Autoimmune Hemolytic Anemia predominantly Associated with IgA Anti-Eand Anti-c J Korean Med sci **2002** ; 17 ; 708-11.
- [25]. **Moncharmont. P, Sanchez .C, Dijoux .L, Neyraval. N, Rigal .D. Andal.** Fréquence des autoanticorps antiérythrocytaires IgA observée lors du test direct à l'antiglobuline. Immuno-analyse et biologie spécialisée -**2008**-23, 58- 60.
- [26]. **Michel. M** Caractéristiques des anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » et du syndrome d'Evans de l'adulte. Presse Med. **2008**; 37: 1309–1318.
- [27]. **Erdozain .JG, Ruiz- Irastorza. G, Egurbide .MV, Aguirre. C, and al.** Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. Haematologica **2004** ; 89 (9) ; ECR 34.
- [28]. **Dacie J.** The hemolytic anaemias. Vol 3. The auto-immune haemolytic anaemias.London : Churchill Livingstone, **1992** : 1-528
- [29]. **Patrick .B, Jean-Luc. P, Jean-François .M, Jean-François .V, et al.** Physiopathologie du lupus érythémateux systémique. Presse Med. **2007**; 36: 825–34.
- [30]. **Piette J-C, Frances .C.** Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides/ lupus érythémateux systémique. Ann Dermatol Venereol **2002** ; 129 : 2S 106-2S112.
- [31]. **Mathew .P, Chen .G, Wang. W, et al.** Evans syndrome ; results of a national survey. J Pediatr hematol **1997** ; 19 : 433- 437
- [32]. **Engelfriet. C P, Overbeeke .M A, Von Demborne. AE, and al.** Autoimmune hemolytic anemia. Semin haematol **1992** ; 29 : 3- 12
- [33]. **Evans .RS, Takahashi .K, Duane. RT, et al.** Primary thrombocytopenic purpura and acquired haemolytic anemia.*Arch Intern Med* **1951**;87:48-65.

- [34]. **Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, 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.
- [35]. **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.
- [36]. **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.
- [37]. **Jean-Louis .P, Vincent .P, Anne-Sophie. K, Thierry .M, et al.** Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides. *Presse Med.* **2007**; 36: 667–73.
- [38]. **Carneiro .M, Dumont. C.** Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archives de Pédiatrie* ; **2009**;16:357-359.
- [39]. **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.
- [40]. **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.
- [41]. **Godeau .B, Bierling .P.** Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte. *Presse Med.* **2008**; 37: 1292–1298.
- [42]. **Godeau .B, Bierling .P,** Purpuras thrombopénique auto-immuns.**2008**. 13-020-C-10.

- [43]. **Chambers .MS.** Sjogren's syndrome. *ORL Head Neck Nurs.* **2004** FALL ; 22(4) ; 22-30 ; QUIZ 32-3
- [44]. **Mauro F. R, Foa R. Et Al** Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukaemia : clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*, 1 May **2000** ; Volume 95, number 9.
- [45]. **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.
- [46].**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
- [47].**Chang Kil Jung, Jong Seung Park, Eun JU Lee Et Al.** Autoimmune hemolytic Anemia in a patient with primary Ovarian Non-Hodgkin's Lymphoma. *J KOREAN Med Sci.* **2004** Apr ; 19 (2) : 294-296.
- [48]. **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
- [49]. **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.
- [50]. **Lin .JT, Wang. WS, Yen. CC, Chiou .TJ and al** Myelodysplastic syndrome complicated by autoimmune hemolytic anemia remission of refractory anemia following mycophenolate mofetil. *Ann. Hematol.* **2002** 81 : 723-726
- [51]. **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
- [52]. **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.
- [53]. **DE Angelis V, Vaccher E, DE Appolonia L, Braida A, Tassan Viol C, Tirelli U, et al.** Positive direct antiglobulin test in HIV patients. *Int Conf AIDS*. 1993 Jun 6-11 ; 9 (1) ; 452.
- [54]. **Dennis J. Cleri, Robert L. Moser, Wang Yue and al** pulmonary aspergillosis and central nervous system hemorrhage as complications of autoimmune hemolytic anemia treated with corticosteroids. *Microbiologie* **2002**.
- [55]. **Mannessier .L.** Suivi immuno hématologique des femmes enceintes : nouvelles recommandations. *Transfusion Clinique et Biologique* 16 - **2009**- 195–200.
- [56]. **J.M. Durand, S. Salas, C. Gauthier I, E. CrCtel I, R. Jean I,V. Lacroze , C. D'Ercole, F. Retornaz I, J. Soubeyrand I.** Danger des anticorps antiérythrocytaires au cours de la grossesse. *Rev MBd Inteme* **1999** ; 20 : 693-5.
- [57]. **Pignon .JM, Poirson .E, Rochant. H.** Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* **1993** ; 83 :343-345.
- [58]. **Wautier JI, Rouger P.** Drug- induced hemolytic anemia. *Transfus Clin biol*. **2001** Aug ; 8(4) : 377-80.
- [59]. **Baier JE, Poehlau D.** Is alpha-methyldopa-type autoimmune hemolytic anemia mediated by interferon-gamma. *Ann Hematol*. **1994** Nov ; 69 (5) : 249-51.

- [60]. **Young R Oh, Sian M Carr-Lopez, James M Probasco, et al.** Levofloxacin- induced autoimmune hemolytic anemia. *The annals of pharmacotherapy* **2003** ; Vol. 37, No 7, pp 1010-1013.
- [61]. **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.
- [62]. **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-injected TNP-OVA. *Toxicol Lett.* **2002.** 28 ; 131(3) ; 167-80
- [63]. **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.
- [64]. **Pablo O, Guillaume D.** Auto anticorps, tolérance et auto-immunité. *Pathologie Biologie* 51 -**2003**- 297–304.
- [65]. **Dessaint .J-P.** Tolérance ou réactivité aux allergènes. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 46 (**2006**) 125–127
- [66]. **Coutinho A, Kazatchkine MD.** Autoimmunity. *Physiology and disease.* New york : john wiley and sons Inc, **1994**.
- [67]. **Mouthon .L, Sebastien, Lacroix- Desmazes et al.** La reconnaissance immunologique du soi : quelles frontières entre autoréactivité physiologique et pathologie auto-immune. *Médecine/sciences* **1999**, 15 : 30-7.
- [68]. **Bach .J-F, Lucienne Chatenoud.** Immunologie quatrième édition. *Médecine/science* **2002** P : 253-296.
- [69]. **Moreau .JF - Julie D. M., Jean-Luc .T, et al.** Lymphocytes T (cellules T et immunité cellulaire). *Revue du praticien*, **2000**, 19, 2183- 2193.

- [70]. **Bach. JF.** Immunologie troisième édition **1990**.
- [71]. **Puissant.B** Thymus function and autoimmunity. Revue de médecine interne **25 -2004-** 562–572.
- [72]. **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.
- [73]. **Biagi E, Assali G, Rossi F, Jankovic M, Nicolini B,** et al. A persistent severe auto-immune hemolytic anemia despite apparent direct antiglobulin test negativization. Haematologica. **1999** Nov ; 84(11) ; 1043-5.
- [74]. **Johnson ST, Fueger JT, Gottaschall 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.
- [75]. **Packman CH.** Hemolytic anemia due to warm antibodies. *Blood Rev***2008**;22:17-31.
- [76]. **King KE, Ness PM.** Treatment of autoimmune haemolytic anemia. *Semin Hematol* **2005**;42:131-6.
- [77]. **Arndt PA, Garratty G.** The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol* **2005**;42:137-44.
- [78]. **Hoffman PC.** Immune haemolytic anemia – Selected topics. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) **2006**:13-8.
- [89]. **PullakartV, Ngo M, 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.
- [80]. **Petz LD.** Treatment of autoimmune haemolytic anemia. Curr Opin Hematol **2001**;8:411-6.

- [81]. **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.
- [82]. **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.
- [83]. **Webster D, Ritchie B, Mant MJ**, and al. Prompt response to rituximab of severe haemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. *Am J Hematol* **2004** ; 75 : 258-9.
- [84]. **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.
- [85]. **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.
- [86]. **Michael B. Jordan, 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
- [87]. **Garratty G, Arndt P, Dömen R, Clarke A**, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia associated with glycophorin A. *Vox Sang* **1997** ; 72 : 124-130.
- [88]. **Victor M. Moyo, Douglas Smith, Isadore Brodsky, Et al.** High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia *Blood*, 15 July **2002**, Vol.100, No. 2, PP. 704-706

- [89]. **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
- [90]. **Berensen S, Ulvestad E, Gjertsen BT and al.** Rituximab for primary chronic cold agglutinine disease : a prospective study of 37 course of therapy in 27 patients. *Blood* **2003** [Epub ahead of print].
- [91]. **Morseli M, Luppi M, Potenza L et al.** Mixed warm and cold autoimmune haemolytic anemia : complete recovery after 2 course of rituximab treatment. *Blood* **2002** ; 99 : 3478-9.
- [92]. **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.
- [93]. **Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, 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.
- [94]. **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.
- [95]. **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.
- [96]. **Christian Boitard.** Immunomodulation *Médecine/sciences* **2000** ; 16 : 1340-5.

- [97]. **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.
- [98]. **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
- [99]. **Hazenbos WI, 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
- [100]. **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. *Biochem biophys Res Commun*. **2004** Dec 24 ; 325 (4) : 1465-71.
- [101]. **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.
- [102]. **Clynes. R.** Immune complexes as therapy for autoimmunity. *Clin. Invest* **2005**. 115 ; 25-27).
- [103]. **Vily Panaoutsakopoulou, Katharina M, Huster, Nami Mccarty 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**.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 18

سنة : 2010

تشخيص أمراض فقر الدم الأنحلالي الدائي:

معطيات نظرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: ايت عمر الحسين

المزاداد في 1 يناير 1985 بقلعة مكونة

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مرض فقر الدم الأنحلالي الدائي - التشخيص - البيولوجي الكريات الحمراء - اختبار كومبس

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: التهامي بنوشان
مشرف	أستاذ في طب الاطفال السيد: عز العرب مسرار
أعضاء	استاذ مبرز في علم الدم و البيولوجي
	السيد: عبد القادر بلمكي
	أستاذ في مبرز علم الدم السيد: محمد شكور
	أستاذة مبرزة في علم الدم و البيولوجي