

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

Faculté de MEDECINE



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du **diplôme de DOCTEUR**

En : PHARMACIE

Par : Mahi Anes

Les anémies hémolytique auto immune : états des lieux

Soutenu publiquement, le 31/10 /2019

Devant le jury composé de :

M. Boukli Hacene Nassim	Maitre Assistant	Univ. Tlemcen	Président
Mme. Adda Fatima	Maitre Assistante	Univ. Tlemcen	Directrice de mémoire
M. Dehri Fethi	Maitre Assistant	Univ. Tlemcen	Examineur 1
M. Baouche Ahmed	Maitre Assistant	Univ. Tlemcen	Examineur 2

Année Universitaire : 2018-2019

Remerciements

Après avoir rendu grâce au Bon Dieu qui m'a donné volonté et courage Je profite par le biais de ces quelques lignes pour exprimer mes vifs remerciements à tous ceux qui, de près ou de loin ont participé à la rédaction de cet humble travail.

- * **À Monsieur le Docteur Boukli Hacene Nassim –Maitre assistant hospitalo-universitaire en Pharmacie Clinique – :**

Vous me faites l'honneur de présider l'honorable jury de ce mémoire, et je vous suis très reconnaissant.

- * **À Monsieur le Docteur DEHRI F–Assistant en Immunologie– :**

Il m'est agréable de vous voir au sein de mon jury de thèse, veuillez croire à ma vive gratitude et ma fière reconnaissance cher Docteur.

- * **À Monsieur le Docteur BAOUCH A –Spécialiste en Biochimie– :**

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger mon travail, soyez assuré de mon profond respect.

- * **À Madame le Docteur ADDA F– Chef d'unité et Maitre assistante hospitalo-universitaire en Hémodiagnostic – :**

J'ai eu le privilège et l'honneur de travailler à vos côtés, la rigueur scientifique que vous m'avez inculquée a marqué les derniers moments de ma formation. Je ne trouverais certainement jamais assez de mots pour vous exprimer ma reconnaissance pour avoir accepté de diriger ce travail, pour votre patience, votre disponibilité et surtout vos judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

- * **A toutes les équipes des services d'Hématologie, de Biochimie et d'Hémodiagnostic et à celle du centre de transfusion sanguine :**

Merci de bien m'accueillir, de me donner l'opportunité et m'aider à enrichir ma formation.

- * **Au Docteur SARI HASSOUN N –Assistante en Hématologie– : Un grand merci pour votre soutien.**

- * **À mes chers parents:**

Pour m'avoir encouragé contre vents et marées dans cette voie que vous m'avez laissé libre de choisir et pour avoir toujours cru en mes capacités. Que Dieu vous bénisse.

- * À mes frères, ma sœur et mes adorables nièces :
- * Vous êtes toujours dans mon cœur.
- * À mes amis : à toi Yassine S-H. et toi Lotfi G. surtout :

Je n'oublierais jamais votre soutien.

*«Et ma réussite ne dépend que d'Allah, en Lui je place» ma
confiance et c'est vers Lui que je reviens repentant*

Verset 88, Sourate Hud.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	I
LISTE DES ABREVIATIONS	VII
LISTE DES FIGURES	IX
INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	2
1. DEFINITION :	2
2. HISTORIQUE:	2
3. EPIDEMIOLOGIE:	2
4. PHYSIOPATHOLOGIE:.....	3
4.1. <i>L'immunité normale</i>	3
4.2. <i>La tolérance des lymphocytes T</i>	4
4.3. <i>La tolérance centrale</i>	4
4.4. <i>Tolérance Périphérique</i>	5
4.5. <i>Les facteurs affectant l'initiation de l'auto-immunité</i>	5
4.5.1. Les auto-antigènes.....	5
4.5.2. Les relations génétiques.....	6
4.5.3. Causes environnementaux	6
4.5.4. Circuits régulateurs en auto-immunité.....	6
4.5.5. Apoptose	7
4.5.6. Cinétique	8
4.6. <i>Anémie hémolytique auto-immune</i>	8
4.7. <i>Autoantigens et Facteurs environnementaux en AHAI</i>	8
4.8. <i>Transusion et auto-anticorps dans l'AHAI</i>	10
5. CLASSIFICATION	10
5.1. <i>Classification immunologique:</i>	11
5.1.1. AHAI à auto-anticorps chauds :	11
5.1.2. AHAI à auto-anticorps froids :	11
5.1.3. Les formes rares d'AHAI :	11
5.2. <i>Classification étiologique:</i>	11
5.3. <i>Classification évolutive:</i>	12
5.3.1. Les formes aiguës:	12
5.3.2. Les formes chroniques :	12
6. DIAGNOSTIC:	12
6.1. <i>Clinique:</i>	12
6.1.1. Les AHAI à auto anticorps chauds:	12
6.1.1.1. Formes aiguës:	13
6.1.1.2. Formes chroniques et subaiguës :	13
6.1.2. Les AHAI à auto-anticorps « froids » :	13
6.1.2.1. Formes aiguës :	13
6.1.2.2. Maladie chronique des agglutinines « froides » :	14

SOMMAIRE

6.1.3. Formes mixtes [28]:.....	14
6.2. <i>Paraclinique</i> :.....	15
6.2.1. Diagnostic biologique : [1.2]	15
6.2.1.1. L'hémogramme :.....	15
6.2.1.2. La lignée Leucocytaire :.....	16
6.2.2. Plaquettes :.....	16
6.2.3. Taux de Réticulocytes :.....	16
6.2.4. Myélogramme :.....	16
6.2.5. Bilan biochimique :.....	16
6.2.6. bilan immuno-hématologique :.....	17
6.2.6.1. Test direct à l'antiglobuline :.....	17
6.2.6.1.1.Principe et technique [31,38] :.....	17
6.2.6.1.2.Sensibilité et limites : [2,41]	19
6.2.6.2. Cytométrie en flux :.....	20
6.2.6.3. Test de Coombs indirect:.....	21
6.2.6.4. Test d'élution et spécificité des auto-anticorps :.....	21
6.2.7. Diagnostic étiologique:.....	21
6.2.7.1. Maladies auto-immunes associées :.....	22
6.2.7.1.1.Lupus Erythémateux Systémique (LES) :.....	22
6.2.7.1.2.Syndrome d'Evans :.....	22
6.2.7.1.3.Syndrome des antiphospholipides (SAPL) :.....	22
6.2.7.1.4.Anémie de Biermer :.....	23
6.2.7.1.5.Purpura thrombopénique auto-immun:.....	24
6.2.7.1.6.Polyarthrite rhumatoïde :.....	24
6.2.7.1.7.Syndrome de Sjögren :.....	24
6.2.7.2. Hémopathies lymphoprolifératives associées :.....	24
6.2.7.2.1.La leucémie lymphoïde chronique :.....	24
6.2.7.2.2.Lymphome non hodgkinien (LNH) :.....	24
6.2.7.2.3.Maladie de hodgkin :.....	25
6.2.7.2.4.Lymphoadénopathies angio-immunoblastiques.....	25
6.2.7.3. Tumeurs associées :.....	25
6.2.7.3.1.kyste ovarien et AHAI :.....	25
6.2.7.3.2.Thymome et AHAI :.....	25
6.2.7.3.3.Tumeur gastrique et AHAI :.....	26
6.2.7.3.4.Autres cancers et AHAI :.....	26
6.2.7.4. Syndrome myélodysplasique :.....	26
6.2.7.5. Pathologies infectieuses associées :.....	26
6.2.7.5.1.Mononucléose infectieuse :.....	26
6.2.7.5.2.Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :.....	27
6.2.7.5.3.Pneumopathie atypique :.....	27
6.2.7.5.4.Infections bactériennes et fongiques :.....	27
6.2.7.6. Déficits immunitaires associés :.....	27
6.2.7.7. Grossesse et AHAI :.....	28
6.2.7.8. AHAI induite par les médicaments :.....	28

SOMMAIRE

6.2.7.8.1. Alpha-méthyl dopa (ALDOMET®) :	28
6.2.7.8.2. La lévofloxacine :	28
6.2.7.8.3. Autres médicaments :	29
7. TRAITEMENT:	29
7.1. Objectifs:	30
7.2. Mesures générales:	30
7.3. Traitement des formes aiguës :	30
7.4. Traitement des formes chroniques à auto-anticorps « chauds »	31
7.4.1. Transfusion:	31
7.4.2. Corticothérapie:	31
7.4.3. La splénectomie:	32
7.4.4. Rituximab :	32
7.4.5. Les autres traitements immunosuppresseurs :	32
7.4.6. Danazol :	33
7.4.7. Immunomodulateurs :	33
7.4.7.1. Immunoglobulines (Ig) :	33
7.4.7.2. Les échanges plasmatiques :	33
7.4.8. Liposomal clodronate :	33
7.4.9. Le mycophénolate mofétil (MMF) :	33
7.5. Traitement de la maladie chronique des agglutinines « froides » (MCAF)	34
7.5.1. Traitement symptomatique :	34
7.5.2. Transfusion:	34
7.5.3. Traitement immunosuppresseur :	34
7.5.4. Echanges plasmatiques:	34
7.5.5. Splénectomie:	34
7.5.6. Rituximab :	36
7.5.6.1. Traitement des AHAI secondaires et des maladies associées.	36
PARTIE PRATIQUE	37
MATERIELS ET METHODES	38
1. OBJECTIFS:	38
2. MATERIELS ET METHODES:	38
2.1. Type d'étude :	38
2.2. Lieu de l'étude :	38
2.3. Population étudiée :	38
2.4. Matériels:	38
2.5. Analyse des données:	38
2.6. Recueil des données :	38
RESULTATS	39
1. L'INCIDENCE DE LA MALADIE SELON LE SEXE :	39
2. L'INCIDENCE DE LA MALADIE SELON L'AGE:	39
3. REPARTITION DE LA POPULATION SELON LEURS MOTIFS D'HOSPITALISATION:	40
4. L'INCIDENCE DE LA MALADIE SELON LES SERVICES CLINIQUES:	41

SOMMAIRE

5.	LES SIGNES CLINIQUES LES PLUS FREQUENT CHEZ LES MALADES :.....	42
6.	LES TYPES D'ANEMIES:.....	43
7.	L'ORIGINE DE LA MALADIE:.....	44
8.	LE TYPE D'IMMUNOGLOBULINE DANS CETTE MALADIE :.....	45
DISCUSSION		46
CONCLUSION.....		48
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		48

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste Des Abreviations

AC : Anticorps

ACAN : Anticorps antinucléaires

ADCC : Antibody dependant cell mediated cytotoxicity

ADN : Acide désoxyribonucléique

AF : Agglutinines « froides »

Ag : Antigène

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

AHAIC : Anémie hémolytique auto-immune à anticorps « chauds »

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APL : Anticorps antiphospholipides

B2GP1 : Anticorps anti b 2 glycoprotéine 1

C : Complément

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément

CF : Cytométrie en flux

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

EBV : Virus d'Epstein Barr

FDA : Food and Drug Administration

G6PD : Glucose 6 phosphate déshydrogénase

GR : Globule rouge

HBDL : Hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner

Hgb : Hémoglobine

HLA : Human Leucocyte Antigènes

HPF : Hémoglobinurie Paroxystique à Figure

Ig : Immunoglobuline

IMPDH : Inosine monophosphate déshydrogénase

IV : Intraveineux

LB : Lymphocytes B

LDH : lacticodéshydrogénase

LEMP : leuco-encéphalopathie multifocale progressive

Liste Des Abreviations

LES : Lupus érythémateux systémique
LLC : Leucémie lymphoïde chronique
LMNH : Lymphome malin non hodgkinien
LNH : Lymphomes non hodgkiniens
LT : Lymphocytes T
MAI : Maladie auto-immune
MCAF : Maladie chronique des agglutinines «froides »
MMF : Mycophénolate mofétil
MS4A : membrane spanning four domains, superfamily A
NA : neutrophil antigen
NK : Natural killer
PTAI : Purpura thrombopénique auto-immun
TAI : Thrombopénie auto-immune
Rh : Rhésus
RTX : Rituximab
SAPL : Syndrome des antiphospholipides
SMG : Splénomégalie
SRE : Système réticulo-endothélial
TDA : Test direct à l'anti globuline
Th1ou2 : Cellule T helper
TNF : Tumor necrosis factor
VGM : Volume globulaire moyen
VHA : Virus de l'hépatite A
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Liste Des Figures

Figure 1 : Syndrome des agglutinines froides.....	14
Figure 2 : Frottis du sang périphériques avec des microsphérocytes.	15
Figure 3 : agglutination des hématies en présence d'agglutinines froides.....	15
Figure 4 : réactif de Coombs polyspécifique	17
Figure 5 : Test direct à l'anti-globuline.	18
Figure 6 : Réactif de Coombs monospécifique	18
Figure 7 : Technique de gel de filtration.....	19
Figure 8 : test de Coombs indirect	21

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'anémie est une maladie qui implique une diminution des globules rouges, ou du taux d'hémoglobine. Le terme « anémie hémolytique » englobe différents types d'anémie où les globules rouges sont détruits prématurément dans le sang.

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

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

la mise en évidence de cette auto-destruction pathologique d'érythrocytes par le test direct à l'antiglobuline 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 (2).

L'évolution est variable, cependant, l'AHAI reste une pathologie grave et de pronostic réservé, la mortalité pouvant atteindre 11% en fonction des auteurs (2)

La mise en évidence de la spécificité de l'auto-anticorps reste toujours un problème jusqu'à nos jours à cause de la non disponibilité du panel d'hématies de phénotype rare

PARTIE THEORIQUE

PARTIE THEORIQUE

1. Definition :

- * L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) fait partie des anémies hémolytiques extracorporelle, provoquée par la fixation d'anticorps, dirigés contre des "auto-antigènes" exprimés à la surface des globules rouges, et responsables de leur destruction prématurée provoquant ainsi une anémie plus ou moins sévère (3).
- * Ces anticorps sont révélés par la pratique du test de Coombs. L'AHAIE est un modèle de maladie auto-immune à l'origine de nombreux travaux fondamentaux. Les mécanismes physiopathologiques sont de mieux en mieux précisés, ouvrant de nouveaux champs de recherche dans la prise en charge thérapeutique. En pratique courante, il est habituel de distinguer parmi les AHAI, en fonction de l'optimum thermique d'action des autoanticorps, les hémolyses à autoanticorps chauds, généralement de type IgG, les hémolyses aiguës à autoanticorps froids et les hémolyses chroniques à autoanticorps froids, généralement de type IgM, ou maladie des agglutinines froides (MAF)(3).

2. Historique:

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

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

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

PARTIE THEORIQUE

rendaient redoutable et non dénuée de risques. Les immunosuppresseurs sont venus par la suite compléter la panoplie des traitements. Il existe, depuis 30 ans, une certaine stagnation dans l'élaboration de nouvelles modalités thérapeutiques (4).

3. Epidemiologie:

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

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 2/100 000 à 70 ans (4).

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

La maladie peut toucher les adultes comme elle peut toucher les enfants, depuis les premiers mois de la vie jusqu'à plus de 80 ans. L'incidence chez le nouveau-né reste exceptionnelle (8).

La découverte de la pathologie sous-jacente lors de mise en évidence d'une AHAI conditionne le pronostic et le traitement.

4. Physiopathologie:

L'existence de maladies auto-immunes chez l'homme a été connu depuis presque 100 ans. Actuellement, la pathogénie auto-immune a été attribuée à plus de 40 maladie humaine, mais on ne sait toujours pas quelles anomalies immunitaires prouvent de manière concluante la pathogénèse auto-immune sous-jacente.

L'autoréactivité, par définition, désigne une réponse immunitaire adaptative spécifique des auto-antigènes. Normalement, il y a tolérance aux auto-antigènes, obtenue par suppression physique ou mise au silence fonctionnelle de cellules T et B spécifiques. Comment la tolérance échoue et les maladies auto-immunes surviennent restent incomplètement compris. Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes s'adressent principalement aux auto-antigènes de tissus particuliers: cellules productrices d'insuline dans le diabète de type I, plaquettes dans le purpura thrombocytopenique auto-immun (AITP) et érythrocyte dans l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI). Ces deux troubles hématologiques sont médiés par des auto-anticorps, comme pour tous les auto-anticorps spécifiques à un organe, la production de l'anticorps dépend de l'activation des lymphocytes T.

PARTIE THEORIQUE

4.1.L'immunité normale

L'initiation d'une réponse immunitaire humorale à un antigène étranger est une association biologique complexe de nombreux types de cellules et leurs produits sécrétés. La réponse se produit lorsqu'un antigène, tel qu'une glycoprotéine de surface cellulaire, interagit d'abord avec une cellule présentatrice d'antigène (CPA)(9).

Les CPA sont généralement des macrophages des cellules dendritiques et, dans certains cas, des cellules B.

Après l'internalisation par la CPA, l'antigène est transformé en fragments antigéniques plus petits par dégradation protéolytique (9), les peptides antigéniques sont ensuite transportés vers la membrane cellulaire de la CPA, où ils sont ré-exprimés conjointement avec

Molécules de classe II codées par le CMH pour présentation à des lymphocytes T auxiliaires (Th) spécifiques à un antigène (2). Lorsque les complexes CMH – peptide sont reconnus avec une affinité suffisante pour les récepteurs de cellules T (TcR) sur une cellule CD4 Th

le signal 1 est déclenché et initie un ensemble d'événements moléculaires coordonnés dans les cellules CPA et T qui aboutissent au signal 2 (costimulation) et activation complète des lymphocytes T (tels que la régulation à la hausse induite par CD40 des molécules B7 sur les CPA)(10).

Ces événements lymphocytes T / CPA peuvent stimuler les cellules B amorcées avec l'antigène pour se différencier en plasmocytes et sécréter des anticorps spécifiques de l'antigène. Ainsi, tout défaut ou stimulation anormale des cellules Th spécifiques de l'antigène peuvent modifier de manière significative une réponse immunitaire. Les cellules Th sont essentielles pour déterminer si des anticorps seront générés contre un antigène étranger et, une fois qu'ils seront générés, pour réguler la réponse en stimulant la maturation d'affinité pour les anticorps, les lymphocytes T régulateurs, et la sécrétion de cytokines.

4.2.La tolérance des lymphocytes T

Normalement, un hôte ne déclenche pas de réponse immunitaire contre ses propres antigènes; il se comporte comme s'il était immunologiquement "Ignorant" ou tolérant. La tolérance immunologique est l'acquisition de la non-réponse aux auto-antigènes et est essentielle pour la préservation de l'organisme.

4.3.La tolérance centrale.

La sélection thymique est le processus central par lequel la génération de diversité de TcR contre les auto-antigènes est limitée. Comme un processus de développement, les cellules T avec un répertoire partiel sont sélectionnées à l'exportation vers la périphérie(11), les lymphocytes T qui n'interagissent que faiblement avec les auto-peptides présentés sur des molécules du CMH sont choisis, tandis que ceux qui n'interagissent pas efficacement avec les complexes MHC-peptides meurent «par négligence». En outre, les interactions avec une forte

PARTIE THEORIQUE

Avidité entraînent l'élimination par la sélection négative et constituent la base de la «tolérance centrale». La tolérance centrale empêche l'auto-immunité généralisée, en sélectionnant préférentiellement les cellules T avec une spécificité pour les antigènes non exprimés en épithélium thymique en vue de leur exportation vers la périphérie. Cependant, la tolérance centrale n'est pas complète et un pool considérable des cellules T avec une affinité intermédiaire peuvent échapper à la sélection négative: elles constituent la majorité des cellules T autoréactives trouvées dans le système immunitaire périphérique. Alors que la présence de ces cellules T autoréactives est considérée comme physiologique, elles sont généralement pas activées et présentent un phénotype «naïf». Seulement une rencontre dans des conditions de stimulation appropriées peut conduire à leur activation complète dans la périphérie. Les cellules T autoréactives sont potentiellement très dangereuses et capables d'initier l'auto-immunité spécifique d'un organe s'ils reconnaissent leur auto-antigène dans un tissu fini.

4.4. Tolérance Périphérique

La présence de lymphocytes T autoréactifs à la périphérie suggère que l'auto-immunité devrait se produire fréquemment, mais il existe plusieurs mécanismes qui maintiennent la tolérance à la périphérie. Par exemple, les cellules T naïves déclenchées uniquement par un signal via les TcR perdent leur capacité de prolifération et deviennent anergiques. Cependant, la présence de certaines cytokines ou de costimulateurs, les interactions peuvent éviter l'induction d'anergie ou inverser un état anergique. En outre, les cellules T activées dans la périphérie finissent par subir la mort cellulaire induite par l'activation. La mort cellulaire induite par l'activation (12) (MCI) est considérée comme essentielle pour la modulation à la baisse des réponses immunitaires normales et le rétablissement de l'homéostasie immunitaire. Une déficience de MCI peut conduire à une activation immunitaire continue et à une autoréactivité généralisée. Pour les lymphocytes CD4, la MCI semble dépendre de Fas /Fas-L, mais il n'est pas clair quelles interactions contrôlent la MCI chez les cellules CD8. De plus, les molécules capables de délivrer des signaux négatifs, tels que CTLA-4, sont impliquées dans le «off» des lymphocytes T spécifiques de l'antigène. D'intérêt en ce qui concerne l'AHAI, une mutation ponctuelle du gène CTLA-4 est un facteur majeur prédisposant au développement des autoanticorps (13).

D'autres facteurs, tels que les lymphocytes T régulateurs et les CPA, peuvent également jouer un rôle important dans le maintien de la tolérance périphérique. (14)

4.5. Les facteurs affectant l'initiation de l'auto-immunité.

4.5.1. Les auto-antigènes.

PARTIE THEORIQUE

Un défi majeur dans la plupart des maladies auto-immunes humaines est l'identification des auto-antigènes initiateurs. Des auto-antigènes candidats ont été identifiés dans plusieurs maladies auto-immunes, notamment le diabète de type 1, la sclérose en plaques, l'arthrite rhumatoïde, et AHAI. En AIHA, par exemple, Les epitopes de lymphocytes T auto-antigéniques ont récemment été cartographiés pour l'autoantigène RhD(15). Comprendre les caractéristiques qui constituent un autoantigène candidat idéal et les paramètres par lesquels ces antigènes sont identifiés comme facteur déclencheur est essentiel pour interventions préventives ou thérapeutiques.

4.5.2. Les relations génétiques.

De nombreuses sources de données indiquent l'association de maladies auto-immunes spécifiques d'organes à certains haplotypes complexe de (CMH). En général, CMH les gènes de classe I ou de classe II prédisposent un individu à certaine maladie auto-immune, par exemple, une présentation améliorée de peptides pathogènes exogènes à la périphérie ou mauvaise présentation de peptides auto-dérivés dans le thymus.

Par exemple, la molécule humaine HLA-DQ6 a été associée à une AHAI(16). En outre, dans un modèle murin de AHAI la production d'auto-anticorps anti-érythrocyte est sous contrôle multi génique en dehors du CMH(16). Pour la plupart des maladies auto-immunes spécifiques à un organe, les liens génétiques sont complexes, pas absolus, et de nombreux gènes de susceptibilité et de résistance agissent de concert pour moduler l'auto-immunité.

4.5.3. Causes environnementaux .

Depuis de nombreuses années, les infections virales ont été proposées comme déclencheurs potentiels de l'auto-immunité chez les individus sensibles en raison de leur capacité à infecter directement les tissus cibles et induire de fortes réactions inflammatoires et une activation immunitaire. Bien que l'association entre les infections virales et les maladies auto-immunes spécifiques d'organes soit intrigante, il a été difficile de démontrer un rôle causal pour des virus spécifiques dans les maladies auto-immunes humaines. AITP aigu peut être le résultat de dégradation de la tolérance due à la mimique antigénique.

Le mimétisme antigénique est l'une des théories les plus anciennes et les plus répandues sur la dégradation de la tolérance conduisant à l'auto-immunité. Les structures moléculaires des agents infectieux ou environnementaux ont similitudes avec les structures antigéniques de l'hôte et stimulent une réponse immunitaire à réaction croisée avec le soi.

D'autres stimuli inflammatoires peuvent également déclencher ou renforcer l'auto-immunité. L'intestin abrite des milliers de différents souches bactériennes et infections virales. La muqueuse est perméable à diverses molécules et nutriments et est un site d'interaction significative avec l'environnement qui, dans certaines circonstances peuvent prédisposer les individus à une attaque auto-immune. La flore commensale est également essentielle au maintien activation et fonction immunitaires appropriées.

PARTIE THEORIQUE

4.5.4. Circuits régulateurs en auto-immunité.

Une fois que les cellules Th sont activées, leurs réponses peuvent être généralement distinguées par leurs produits de cytokines sécrétées. Une réponse Th1 est caractérisée principalement par la présence d'interleukine (IL) -2, d'interféron (IFN) -, de granulocytes-macrophages, facteur stimulant les colonies (GM-CSF), et le facteur de nécrose tumorale (TNF) - et est associée à des réactions d'hypersensibilité de type retardé et à la synthèse d'isotypes d'IgG principalement complémentaires. Les réponses Th2 produisent IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et l'IL-13 sont supérieures en ce qui concerne la synthèse d'IgG non-fixatrices du complément et en particulier d'IgE. Un troisième type de la réponse Th, Th0, serait généré par les cellules moins différenciées par rapport aux réponses Th1 et Th2, puisque beaucoup ou toutes les cytokines Th1 / Th2 sont présentes. Ces réponses de cytokines sont le résultat d'efforts coordonnés entre les cellules CPA et Th. La nature de la réponse des cytokines est en fin de compte responsable du résultat particulier d'une réponse immunitaire, comme pour générer un isotype particulier d'anticorps pour éliminer la réponse antigénique initiale.

Les réponses Th1 sont généralement associées à une auto-immunité active spécifique à un organe, et on pense que la résolution de l'auto-immunité est liée aux réponses Th2.

Les cytokines et les chimiokines jouent un rôle central dans l'initiation et le maintien de la pathogenèse auto-immune, et ils constituent une multitude de réseaux positives et négatives qui peuvent devenir déréglementés. Par exemple, certaines cytokines peuvent influencer négativement ou positivement sur la production d'autres cytokines (comme dans le paradigme Th1 / Th2) et déterminer ainsi l'équilibre entre les réseaux inflammatoires dans l'environnement local. Les réseaux de cytokines fonctionnent de manière redondante, et les cytokines et les chimiokines partagent des récepteurs communs et sont probablement des médiateurs des processus d'activation par les cellules présentes. Ces voies peuvent offrir des cibles efficaces pour les anticorps thérapeutiques bloquant les cytokines / chimiokines.

La stimulation du système immunitaire est suivie d'un processus qui inverse l'activation et rétablit les niveaux de base d'immunité homéostatiques. En l'absence de mécanismes régulateurs, les réponses immunitaires s'intensifient et une pathologie auto-immune excessive peut survenir. Ainsi, induite par l'activation, la mort cellulaire programmée est censée jouer un rôle important dans la régulation de l'auto-immunité, et les défauts de l'apoptose sont liés à l'auto-immunité, y compris AHA1. Par exemple, l'apoptose défectueuse des lymphocytes T

PARTIE THEORIQUE

auto-agressifs exprimant l'IL-2 les récepteurs peuvent jouer un rôle dans l'initiation de la pathogenèse de l'AHAI. Ainsi, un processus auto-immun en cours peut être considéré comme un équilibre finement équilibré mais fragile de composants agressifs et régulateurs : la cinétique d'activation précise et la survie tous les types de lymphocytes impliqués dans le processus vont déterminer le résultat.

4.5.5. Cinétique

La pathogénie de l'auto-immunité est liée à la cinétique de réponses immunitaires. L'effet physiopathologique ou bénéfique d'une population de lymphocytes dépend non seulement de sa spécificité, de son état d'activation et de ses fonctions effectrices, mais également du choix du moment (la phase d'un processus pathologique en cours) dont il est présent. Les cytokines inflammatoires telles que IFN ou TNF- présentent des effets opposés dans le diabète de type 1, lorsqu'ils sont générés. L'expression précoce améliore la destruction et développement de la maladie, alors que l'expression tardive améliore la maladie en induisant l'apoptose des cellules auto-agressives. Les problèmes cinétiques peuvent constituer un obstacle majeur pour une intervention thérapeutique immunitaire réussie, car ils interdisent l'utilisation d'agents de blocage ou d'administration spécifiques de cytokines sans connaissance précise de leur cinétique ou rôle différentiel dans le processus de la maladie. Les traitements seront probablement individualisés pour une intervention spécifique.

4.6. Anémie hémolytique auto-immune

L'AHAI est caractérisé par des autoanticorps dirigés contre les aglobules rouges. Comme les autoanticorps sont généralement dirigés contre des antigènes très répandus, ils présentent souvent une réactivité contre les globules rouges allogéniques. L'étiologie de la plupart des auto-anticorps ne sont pas bien compris. Idiopathique ou une AIHA primaire ne montre aucune association apparente avec un trouble sous-jacent. Étant donné l'association fréquente entre la sécrétion des auto-anticorps pathogènes anti-I et anti-Pr2, Chez environ 40% des patients, un clone circulant à cellules B pourrait être identifié avec un marqueur caryotypique distinctif, tel que trisomie 3, trisomie 12 ou 48, XX, 3, 12; cette aberration chromosomique était associée au syndrome chronique des agglutinines froides idiopathiques ainsi qu'aux agglutinines froides monoclonales secondaire à une tumeur à cellules B21 (17). En outre, les anticorps monoclonaux sécrétés avaient la même spécificité sérologique et le même spectrotype de focalisation isoélectrique. Ainsi, les agglutinines froides monoclonales sont dérivées des populations de cellules B (pré-) néoplasiques trouvées chez les patients (18).

Les agglutinines froides augmentent lors d'infections virales ou bactériennes; l'étiologie infectieuse typique est une pneumonie à mycoplasme ou une mononucléose infectieuse chez un adolescent ou un jeune adulte. La structure glucidique I / i est présente à la fois sur les globules rouges et les leucocytes, ainsi que sur les macrophages, les plaquettes et

PARTIE THEORIQUE

les bactéries bactéries. La forme sialylée sur les glycolipides des antigènes I / i exprimé sur la surface des globules rouges peut agir en tant que récepteur de *Mycoplasma pneumoniae* et augmenter les niveaux d'agglutinine froide induite par une infection à mycoplasmes peut être due à des epitopes antigéniques sur les globules rouges et mycoplasmes. Quelques preuves indique que la liaison du mycoplasme à son récepteur pourrait être indirectement responsable de la production d'agglutinine froides et activation du clone de cellules B.

Les autoanticorps IgM réagissent généralement avec le polysaccharide des antigènes à la surface des globules rouges et les autoanticorps chauds IgG réagissent généralement avec les antigènes de protéines à la surface des globules rouges. Les auto-anticorps IgG sont généralement des panagglutinines, qui réagissent avec tous les globules rouges peuvent réagir avec les antigènes Rh, la bande protéique membranaire 4.1, la bande protéique 3 et la glycophorine A en tant que cibles universelles des globules rouges. L'association d'une AHAI de type chaud avec des troubles auto-immuns systémiques implique que ces auto-anticorps anti-RBC, par opposition aux auto-anticorps clonaux réactifs au froid, pourraient provenir d'une activation polyclonale plutôt qu'en réponse à l'activation par un antigène (auto) spécifique.

En outre, les auto-anticorps à réaction chaude, lorsqu'ils sont associés avec un trouble lymphoprolifératif à cellules B clonales, ne sont pas sécrétés par le néoplasme B: ils diffèrent par leur isotype par l'immunoglobuline exprimée par les cellules B malignes. Comme autre étiologie, les auto-anticorps anti-RBC IgG à réaction chaude pourraient résulter d'interactions de réseaux immunologiques impliquant des anti-idiotypes.

4.7. Autoantigènes et Facteurs environnementaux en AHAI

Les principaux sites antigéniques impliqués dans l'AHAI chaude sont le complexe Rh et la glycophorine. Pour les protéines du complexe Rh, l'épitope contre lequel l'autoanticorps est dirigé est le plus souvent non polymorphe et présente chez tous les individus (à l'exception de ceux présentant le phénotype rare Rh nul).

Dans certains cas, l'épitope peut inclure tout ou partie de la partie polymorphe de la protéine qui définit un antigène spécifique, plus rarement, il est dirigé contre un antigène de groupe sanguin spécifique.

De manière tout aussi fréquente, les anticorps dans AHAI peuvent également être spécifiques pour les antigènes sur les principales glycoprotéines de la membrane des érythrocytes. Les épitopes sont généralement des séquences d'acides aminés dans les parties non polymorphes de la molécule et, rarement, épitopes sur d'autres protéines de la membrane des érythrocytes.

Comme décrit ci-dessus, différentes molécules bactériennes ou virales peuvent agir en tant que stimulateur des cellules B, et l'AHAI est souvent une complication des infections virales. Le rôle des virus dans l'étiologie de l'auto-immunité a été proposée comme secondaire

PARTIE THEORIQUE

à la mimique antigénique, à la production d'anticorps anti-idiotypiques contrerécepteurs viraux, modification de l'épitope antigénique et cellules B activation polyclonale. Après inoculation intracérébrale du virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCM), des souris ont développé AHAI33; l'hémolyse immunitaire a été fortement réduite par traitement avec un anticorps CD4, ce qui suggère que l'AHAI induite par le virus était un événement auto-immun dépendant de Th.

Les médicaments peuvent être associés à l'AHAI 34, à la suite de plusieurs types d'interactions parmi les médicaments, les anticorps et les composants membranaires des érythrocytes. Alpha méthyl dopa est le médicament prototypique utilisé par l'induction d'autoanticorps. Autres médicaments qui peuvent induire des auto-anticorps, notamment la lévodopa, l'acide méfaminique, procaïnamide et diclofénac; pour ceux-ci, l'anticorps réagit avec un composant membranaire normal et l'épitope n'implique pas la présence d'un médicament ils fonctionnent comme vrais auto-anticorps. Le médicament peut modifier les antigènes sur les globules rouges, entraînant la production d'anticorps qui réagissent de manière croisée avec l'antigène non altéré. Bien que la cause exacte de la maladie provoquée par la méthyl dopa n'ait pas été établie, il est probable que le médicament, un agent de «bronzage» réactif aux protéines, modifie l'un des composants du complexe Rh le rendant antigénique; l'anticorps résultant est capable de réagir de manière croisée avec l'épitope normal non altéré.

4.8. Transfusion et auto-anticorps dans l'AHAI

L'association la plus évidente de la formation d'autoanticorps après une transfusion concerne la drépanocytose et la thalassémie: 9% des patients atteints de drépanocytose développent des autoanticorps anti érythrocyte. (17) Le phénomène de la formation d'auto anticorps anti érythrocyte en association avec une transfusion sanguine n'est pas bien compris. Les alloanticorps peuvent se lier aux globules rouges transfusés et causer des changements conformationnels dans les épitopes antigéniques des globules rouges, conduisant à la stimulation de la formation d'autoanticorps. (19) Sinon, étant donné que la formation d'anticorps a été observée, en particulier dans l'anémie falciforme multitransfusée, certaines personnes sont simplement prédisposés à développer des auto anticorps anti érythrocyte , peut être à cause d'un dysfonctionnement global de leur système immunitaire. (19)(20) Le développement des autoagglutinines froides a été observée chez des animaux après une injection répétée de cellules rouge et a parfois été vu chez l'homme associé à des réactions transfusionnelles hémolytiques retardées. Le développement d'autoanticorps se produit également après un épisode de destructions des érythrocytes par des anticorps administrés passivement et après échange plasmatique intensif. Plus récemment, deux patients avec AHAI soupçonné d'être associé à du sang précédentes transfusions ont été décrites, attirant à

PARTIE THEORIQUE

nouveau l'attention sur phénomène qui a longtemps été reconnu, mais auquel peu d'attention a été payée.(21)

Des tests antiglobuline (DAT) se développent chez les lapins et les souris après injection de sang allogénique.

5. Classification

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

5.1. Classification immunologique:

Elle est plus fondée sur l'activité thermique de l'auto anticorps en cause que sur sa classe immunochimique. On distingue donc les AHAI «chaudes» (AHAIc) et les AHAI « froides » dites aussi «cryopathiques». Cette distinction revêt autant un intérêt clinique que biologique. Chacune de ces deux grandes variétés possède un tableau clinique et un traitement qui leur sont propres (22).

5.1.1. AHAI à auto-anticorps chauds :

Les auto anticorps « chauds » sont le plus souvent d'isotype IgG et 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 (23)(seules les hématies n'exprimant pas le complexe Rh sont négatives dans le test de Coombs)(24). Certains AC IgG reconnaissent des Ag parfaitement identifiés du locus Rh (e, c, E, C)(25).

Dans les AHAIc, qui représentent 60-80% de l'ensemble des AHAI , 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 »(22).

5.1.2. AHAI à auto-anticorps froids :

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

Les formes aiguës transitoires post infectieuses (infection à *Mycoplasma pneumoniae*....).

* La forme chronique appelée « maladie chronique des agglutinines froides » (MCAF), qui représente 10-20% des AHAI de l'adulte [29]. Bien qu'habituellement classée dans les

PARTIE THEORIQUE

AHAI, la MCAF s'en distingue nettement par ses caractéristiques et ses modalités thérapeutiques [30]. Elle s'apparente, en effet, le plus souvent à une hémopathie lymphoïde B de bas grade à type essentiellement de lymphome lymphoplasmocytaire et s'associe dans la majorité des cas à la présence d'une IgM kappa monoclonale (25).

* Hémoglobinurie Paroxystique à Figure (HPF) qui est exceptionnelle chez l'adulte (26). Elle est due à un auto-anticorps de type IgG qui fixe le complément 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 (21).

5.2. 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.

5.3. Classification évolutive:

On distingue enfin les formes aiguës et les formes chroniques (23) :

5.3.1. Les formes aiguës:

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

5.3.2. Les formes chroniques :

Elles durent 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.

6. Diagnostic:

6.1. Clinique:

Établir un diagnostic d'AHAI ne pose habituellement pas 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 (27) :

PARTIE THEORIQUE

6.1.1. Les AHAI à auto anticorps chauds:

Le tableau clinique est très variable, allant de la forme aiguë de révélation brutale et intense à la forme chronique de développement lent et de découverte tardive (27).

6.1.1.1. 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.

6.1.1.2. Formes chroniques et subaiguës :

Elles se caractérisent par un début plus progressif, le tableau est dominé par les signes fonctionnels d'anémie : fatigue, apparition d'une dyspnée d'effort, de palpitations, céphalées.

Les signes cliniques dépendent certes de l'intensité de l'anémie, mais aussi de l'âge des patients. Une douleur d'angine de poitrine, une fièvre inexplicée, une phlébite des membres inférieurs, 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 qui favorise une poussée hémolytique sur une hémolyse chronique passée inaperçue jusqu'ici : épisode infectieux, grossesse, intervention chirurgicale, traumatisme, 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 manifestation 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.

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

6.1.2.1. 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 [36]. Certains signes peuvent égarer le diagnostic comme l'agitation ou au contraire la prostration, l'état de choc, les douleurs abdominales. Les urines foncées, l'ictère discret ou de survenue retardée orientent le diagnostic vers l'hémolyse (23).

PARTIE THEORIQUE

6.1.2.2 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'acrocyanoose 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, raides, violacés, 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 (23). Les signes d'anémie sont plus variables, se manifestant surtout en hiver sur un fond d'hémolyse chronique. Parmi les AHAI à auto-anticorps froids, la fréquence des formes idiopathiques ou maladie MCAF est aussi de 45% comme dans les AHAIc (7).



Figure 1 : Syndrome des agglutinines froides.

6.1.3. Formes mixtes :

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. Malgré la présence d'AF, c'est le tableau d'anémie qui prédomine et non celui des manifestations liées au froid.

PARTIE THEORIQUE

6.2.Paraclinique:

6.2.1. Diagnostic biologique : [1.2]

6.2.1.1. L'hémogramme :

Montre une anémie d'intensité très variable, le taux d'hémoglobine : est de 3 à 10g/dl, normochrome, normocytaire ou macrocytaire témoignant de l'hyperéticulocytose.

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 (2). Dans les AHAIc, le frottis montre classiquement une anisocytose et une polychromatophilie liée à l'augmentation des réticulocytes, fréquemment associée à la présence de nombreux sphérocytes (figure 2), du fait de la déformation et de la phagocytose incomplète in vitro des hématies sensibilisées par les auto-anticorps(20). En présence d'AF, l'auto-agglutination des hématies est régulièrement observée à température ambiante (figure 3). Enfin l'absence ou la présence en faible nombre de schizocytes est un élément déterminant pour éliminer une Microangiopathie thrombotique.

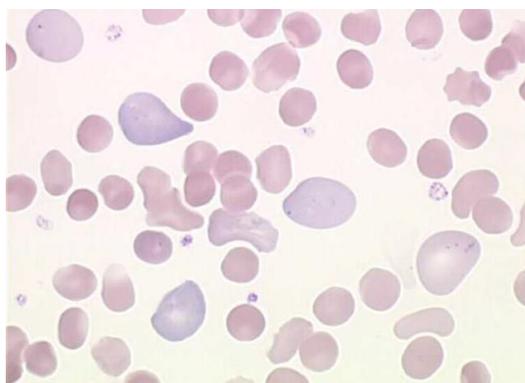


Figure 2: Frottis du sang périphériques avec des microsphérocytes.

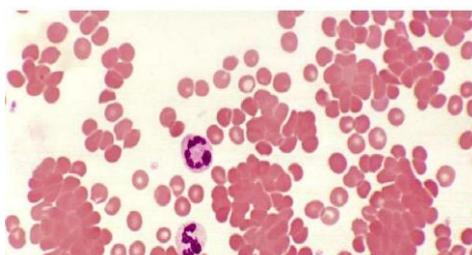


Figure 3: agglutination des hématies en présence d'agglutinines froides

PARTIE THEORIQUE

6.2.1.2. La lignée Leucocytaire :

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.

6.2.2. 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.

6.2.3. Taux de Réticulocytes :

La réticulocytose est très franchement élevée entre 150 000 et 800 000/mm³. Elle peut être retardée voire absente dans certaines formes cliniques où il existe une destruction simultanée des globules rouges et des érythroblastes, la moelle étant alors le siège d'une érythropoïèse inefficace.

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

- * 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 ;

6.2.4. Myélogramme :

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

6.2.5. Bilan biochimique :

Il s'agit des stigmates qui témoignent de la destruction des hématies:
Dosage de L'haptoglobine libre :le taux est effondré même en dehors de l'hémolyse intra vasculaire, signe extrêmement sensible pour la détection de l'hémolyse (3).

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

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

- En cas d'hémolyse intra-vasculaire, en plus des anomalies sus-citées, la présence d'Hgb libre plasmatique, d'une hémoglobinurie et/ou d'une hémosidérinurie est classique (20).

PARTIE THEORIQUE

- * -Enfin, même si ce paramètre n'est pas habituellement utilisé dans ce contexte, l'Hgb glyquée est également diminuée en cas d'hémolyse et son taux est un reflet indirect de l'intensité de l'hémolyse dans les quatre à huit semaines précédant le dosage (24)

6.2.6. bilan immuno-hématologique :

L'origine immunologique de l'ahai repose sur le test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct) le test d'élu­tion fixation et sur l'identification et le titrage des auto a.

6.2.6.1. Test direct à l'antiglobuline :

6.2.6.1.1. Principe et technique (21) :

Le principe de ce test, dont la mise au point initiale par ROBERT COOMBS remonte à 1945 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 complément (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 complément, 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 4: réactif de Coombs polyspécifique

La seule présence d'Ig et/ou de C fixés à la membrane des GR est insuffisante pour provoquer leur agglutination spontanée in vitro. C'est pourquoi le test de Coombs comprenait dans sa description initiale trois étapes essentielles dont découle le Test direct à l'antiglobuline (TDA):

- Étape de lavage préalable des GR afin de les séparer des protéines plasmatiques.
- Remise en suspension des GR sensibilisés dans une solution saline dépourvue d'AC.

PARTIE THEORIQUE

- Adjonction d'un sérum contenant des anti-globulines humaines polyspécifiques (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-C3) d'origine animale (sérum de lapin préalablement immunisé par une Ig humaine) entraînant la formation « des ponts » et l'agglutination des GR sensibilisés se fait sur plaque ou en tube (Figure5).

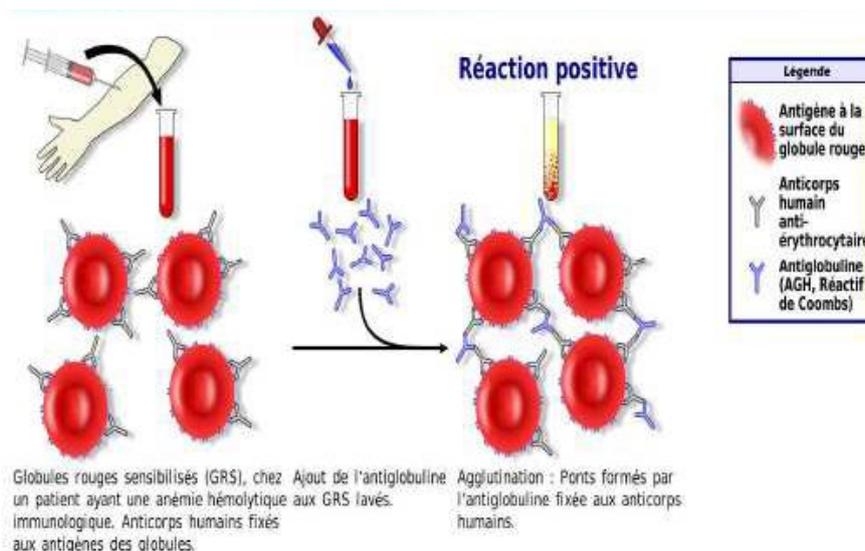


Figure 5 : Test direct à l'anti-globuline.

Actuellement, le test de Coombs direct fait appel à des AC monoclonaux antiglobulines humaines (Figure 5) et la technique classique en tube est le plus souvent remplacée par une technique en gel. En effet, la technique de gel filtration évite les lavages trop agressifs pouvant éluer les auto-anticorps de faible affinité (Figure 6).



Figure 6 : Réactif de Coombs monospécifique .

Il convient d'utiliser :

- Des antiglobulines anti-IgG, IgM et IgA ;
- Des anticorps contre les fractions du complément C3d et C3c.
- Ainsi, les anémies hémolytiques auto-immunes à test de Coombs négatif sont devenues rares avec la technologie en gel (28).

PARTIE THEORIQUE

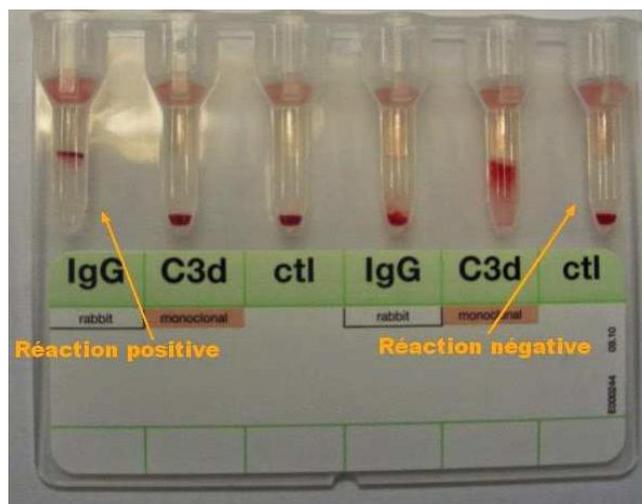


Figure 7 :Technique de gel de filtration.

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

Le TDA est un test semi-quantitatif dont la positivité traduit la présence d'un nombre variable d'AC (auto- ou allo-anticorps) et/ou de complément (C3) fixés à la surface des GR du patient.

Lorsque le TDA est positif, il convient d'une part de préciser sa spécificité (IgG et/ou C3, IgA) et d'autre part d'apprécier l'intensité de l'agglutination.

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

En revanche, la rentabilité de la biopsie ostéomédullaire de principe, en l'absence de tout signe d'appel clinique ou biologique, paraît faible. En dehors de ces situations, la constatation d'une AHAI au cours d'une pathologie déjà identifiée va faire discuter les éventuels liens entre les deux affections (3).

6.2.6.1.2. Sensibilité et limites (29):

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 (23).

PARTIE THEORIQUE

Il connaît cependant certaines limites :

Faux positifs :

- La positivité du test de Coombs peut s'observer en dehors d'une hémolyse auto-immune, particulièrement après transfusion sanguine, à la suite d'injection de produits thérapeutiques d'origine humaine (Ig IV) ou animale (sérum anti lymphocytaire).
- Il est exceptionnel d'observer un test de Coombs positif en l'absence d'hémolyse auto-immune bien que la présence d'IgG ou de certaines fractions du complément ait pu être décrite chez les sujets normaux.
- Un test de Coombs direct positif ne signifie pas obligatoirement AHAI (nombreux faux positifs), mais peut notamment s'observer en cas d'adsorption non spécifique d'Ig dans diverses circonstances (hypergammaglobulinémie polyclonale, autre MAI, suites de l'administration d'Ig polyvalentes, myélome...) ou encore en cas d'anémie hémolytique de mécanisme immunologique induite par un médicament (30).

-

Faux négatifs :

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

- Lorsque les auto-anticorps sont présents en quantité trop faible (< 150-200 par GR) ;
- Lorsque l'affinité de l'auto-anticorps est faible et que celui-ci est éliminé lors du lavage des GR ;
- En raison d'un problème et/ou d'une erreur technique : lavage insuffisant des GR, test réalisé sur échantillon de sang non fraîchement prélevé (qui peut induire surtout une fixation isolée de C3);
- Lorsqu'il s'agit d'un AC de type IgA, ce qui est le cas dans environ 2 à 3 % des AHAI [28-37]. Ce qui explique la nécessité de demander systématiquement un TDA avec une anti-globuline anti-IgA lorsque le test est négatif en IgG et C3 (31).

Le diagnostic d'AHAI à TDA négatif 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 » .

6.2.6.2. Cytométrie en flux :

La cytométrie en flux appliquée au TCD (FC-TCD) est une technique quantitative qui permet d'apprécier la quantité d'Ac ainsi que les fractions du complément à la surface du

PARTIE THEORIQUE

globule rouge. Elle présente une sensibilité très élevée (30 à 40 AAc/GR). En effet, elle permet de détecter des AAc à la surface des GR des patients atteints d'AHAI ayant un TCD négatif.

6.2.6.3. 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 8), d'analyser l'optimum thermique de l'AC, d'étudier la spécificité de l'auto-anticorps, de rechercher la présence de l'hémolysine, d'apprécier le titre de l'auto-anticorps dans le temps et d'en suivre l'évolution sous traitement.

L'absence d'auto-anticorps sérique ne permet pas d'écarter la nature auto-immune d'une hémolyse. Les AF sont recherchées par une réaction d'agglutination en tube à 4°C.

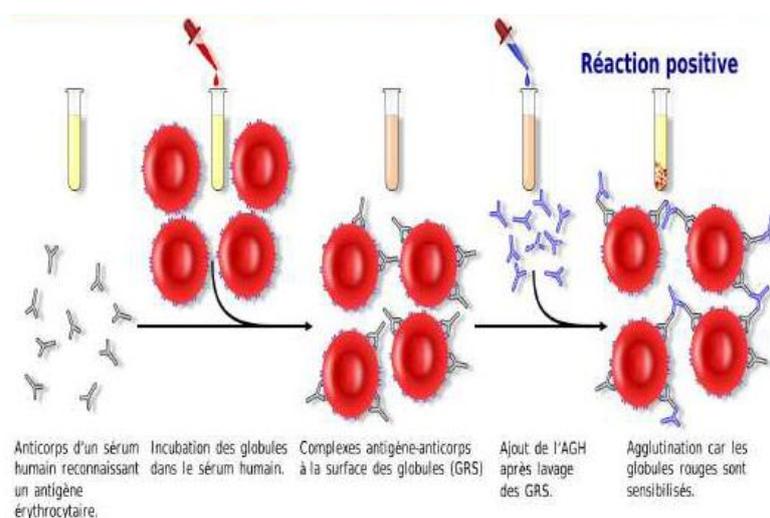


Figure 8 : test de Coombs indirect

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

L'élution a pour but de détacher de la surface des hématies les AC fixés afin de permettre d'étudier leur spécificité. Elle permet de définir la spécificité de l'auto-anticorps. Réalisé par des méthodes physiques ou chimiques (la chaleur ou l'éther), l'élution permet en effet de recueillir le ou les AC et de les confronter à un panel d'hématies humaines exceptionnel, dépourvues d'Ag publics et dans certains cas des hématies animales (4).

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

Dans la grande majorité des cas en pratique courante, le test d'élution n'est pas indispensable au diagnostic d'AHAI. Il peut être néanmoins utile dans un contexte d'hémolyse post-transfusionnelle pour distinguer un auto-anticorps d'un allo-anticorps, ou encore dans les rares cas d'hémolyse induite par un médicament (32).

PARTIE THEORIQUE

6.2.7. Diagnostic étiologique:

Les AHAI peuvent être primitives dues à la présence d'auto-anticorps à forte affinité via des hématies, ou secondaires à plusieurs pathologies telles que les désordres lymphoprolifératifs, d'autres MAI, les tumeurs, les désordres d'immunodéficience, les infections. Les désordres lymphoprolifératifs sont les plus fréquents des formes associées, avoisinant les 50% des cas. Actuellement, les formes secondaires ou associées sont devenues prépondérantes entre 60 et 80% selon les séries. Ces considérations incitent à rechercher de manière systématique une pathologie sous-jacente dont l'AHAI serait une maladie secondaire(33).

6.2.7.1. Maladies auto-immunes associées :

6.2.7.1.1. Lupus Erythémateux Systémique (LES) :

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

Il n'est pas rare d'observer un test de Coombs positif au cours du LES. En fait, ce test n'est pas synonyme d'AHAI. Dans la majorité des cas, il est souvent lié à la présence de complexes immuns fixés sur le récepteur C3b des GR donnant un test de Coombs C isolé.

La cause de l'anémie du LES est multifactorielle ; elle est beaucoup plus souvent de mécanisme inflammatoire qu'auto-immun, même si le test de Coombs direct est souvent positif, une hémolyse avérée n'est observée que dans moins de 10% des cas de LES (34).

Une anémie hémolytique apparemment idiopathique peut précéder de plusieurs années l'apparition de signes de lupus, et en faire un mode de révélation de la maladie. Le plus souvent, l'anémie survient au cours de l'évolution d'un lupus connu. Il semble bien exister un véritable spectre d'affections entre le lupus et l'AHAI, centré peut-être par les AC anti phospholipides (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 (35).

6.2.7.1.2. Syndrome d'Evans :

Le syndrome d'Evans se définit par la survenue, simultanée ou décalée dans le temps, d'une thrombopénie auto-immune (TAI) et d'une AHAI et/ou d'une neutropénie auto-immune (36). Il s'agit d'une association particulièrement rare dont

PARTIE THEORIQUE

l'incidence et la prévalence exactes ne sont pas connues (représente environ 0,3 à 2 % des TAI/AHAI de l'adulte). Comme les AHAIc, le pronostic de cette maladie avec double autoimmunisation GR et plaquette est plus grave que chacune des cytopénies isolée (37).

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 (38) ou encore un lymphome non hodgkinien (39). En dehors des défauts d'apoptose dépendante de Fas chez les enfants atteints d'un syndrome des antiphospholipides (40), la physiopathologie du syndrome d'Evans «idiopathique» est en grande partie méconnue.

6.2.7.1.3. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

Le SAPL associe en effet des thromboses artérielles et/ou veineuses, des manifestations obstétricales (avortements ou des pertes fœtales répétées) à la présence d'AC dirigés contre les phospholipides membranaires dont les plus spécifiques sont les anticardiolipines et les anti-B2GP1. Il a été suggéré que les APL pouvaient jouer un rôle direct dans le mécanisme de l'hémolyse immune (41).

6.2.7.1.4. Anémie de Biermer :

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

- Les AC dirigés contre les cellules pariétales de l'estomac.
- Les AC dirigés contre le facteur intrinsèque, qui est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac, permettant l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'intestin(23).

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

PARTIE THEORIQUE

les deux affections ou à de faibles doses de corticoïdes avec une dose mensuelle ou trimestrielle de vitamine B12 injectables (42).

6.2.7.1.5. Purpura thrombopénique auto-immun:

Le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) est la cause la plus fréquente des thrombopénies périphériques immunologiques(43). La thrombopénie résulte d'une destruction accélérée des plaquettes revêtues d'auto-anticorps par le système des phagocytes mononuclées, en particulier dans le foie et la rate (44).

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

6.2.7.1.6. Polyarthrite rhumatoïde :

L'AHAI peut survenir aussi au cours d'une polyarthrite rhumatoïde et de la rectocolite hémorragique. L'association polyarthrite-hémolyse auto-immune est très rare et s'observe dans les proliférations à grands lymphocytes granuleux ou (large granular lymphocytes) (26).

6.2.7.1.7. Syndrome de Sjögren :

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

6.2.7.2. Hémopathies lymphoprolifératives associées :

6.2.7.2.1. La leucémie lymphoïde chronique :

Les MAI qui s'associent fréquemment à la leucémie lymphoïde chronique sont (45): 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 (46).

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 .

PARTIE THEORIQUE

6.2.7.2.2. Lymphome non hodgkinien (LNH) :

Au cours des LNH, la fréquence des AHAI est beaucoup plus faible (2 à 3%). L'évolution est plus parallèle à celle de la maladie que dans la LLC. Il s'agit généralement de lymphomes non hodgkiniens d'histologie diffuse (47).

6.2.7.2.3. Maladie de hodgkin :

Au cours de la maladie de hodgkin, l'incidence de l'AHAI est d'environ 1 à 3%. Il est probable qu'une partie des cas d'hémolyse auto-immune ou de test de Coombs direct positif, observés au cours de la maladie de hodgkin, correspondrait à des affections que l'on classerait actuellement dans le cadre des lymphoadénopathies angio-immunoblastiques (23)

6.2.7.2.4. Lymphoadénopathies angio-immunoblastiques.

Une place particulière doit être faite aux lymphoadénopathies 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 (23).

6.2.7.3. Tumeurs associées :

Les AHAI associées à des cancers sont de description plus rare. Le traitement de ces anémies par corticothérapie est moins efficace que celui des AHAI idiopathiques(48). On retrouve plusieurs types de cancers associés à ce type d'anémie. Les premières descriptions concernent les kystes de l'ovaire et les thymomes (49).

6.2.7.3.1. kyste ovarien et AHAI :

Diverses tumeurs solides ont été rapportées associées à des hémolyses auto-immunes ; le lien le plus solide concerne les tumeurs de l'ovaire. L'association avec l'AHAI est rare dont la majorité chez l'adulte le mécanisme physiologique est mal expliqué, la relation étiologique est démontrée par la guérison de l'AHAI après ablation du kyste par la chirurgie (49).

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 (49).

PARTIE THEORIQUE

6.2.7.3.2. Thymome et AHAI :

L'association AHAI et thymome est également décrite. La thymectomie améliore les manifestations hématologiques avec disparition de l'hémolyse et des auto anticorps induisant cette hémolyse de façon rapide et permanente (49). 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 autoanticorps élués de la membrane du GR réagissent avec l'Ag E du système Rh (50). 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.

6.2.7.3.3. Tumeur gastrique et AHAI :

Le premier cas d'AHAI associée à un cancer gastrique est décrit par Frumin en 1954 le patient présentant des métastases médullaires de son carcinome de l'estomac (51). 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 (49).

6.2.7.3.4. Autres cancers et AHAI :

D'autres associations sont décrites notamment avec le carcinome du larynx, le cancer du sein, l'hypernéphrome, le dysembryome médiastinal et le sarcome de Kaposi. L'ablation chirurgicale d'une tumeur localisée conduit à la disparition des signes cliniques et biologiques de l'hémolyse. Dans sa série incluant 4 patients, Spira observe une négativation du test de Coombs après ablation de la tumeur et propose de suivre une éventuelle récurrence de la pathologie cancéreuse par un test de Coombs (52).

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 (47)

6.2.7.4. Syndrome myélodysplasique :

Le syndrome myélodysplasique est un groupe de désordres causés par une anomalie au niveau des cellules souches. Il peut être idiopathique ou secondaire à une radiothérapie ou une chimiothérapie. L'apparition d'une AHAI au cours d'un syndromemyélodysplasique est extrêmement rare et constitue de ce fait, une complication de la maladie (53)

6.2.7.5. Pathologies infectieuses associées :

Les hémolyses auto immunes coïncidant avec une maladie infectieuse, habituellement virale prennent

6.2.7.3.2. Thymome et AHAI :

généralement après une infection virale et parfois après une vaccination. Dans certains cas, la

PARTIE THEORIQUE

maladie infectieuse est une complication du traitement de l'AHAI (corticothérapie et splénectomie). Très souvent, l'étiologie (l'agent responsable) reste non étiquetée (54).

6.2.7.5.1. Mononucléose infectieuse :

Dans la mononucléose infectieuse, l'anémie hémolytique est présente dans 1 à 3 % des cas [26]. Il s'agit le plus souvent d'AF de type IgM et de spécificité anti-i. (Ag présent sur les hématies de nouveau-nés et absent sur les hématies d'adultes) dans 32 % des cas et de spécificité anti-Ii dans 37% des cas (50).

6.2.7.5.2. 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 (55). 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

6.2.7.5.3. Pneumopathie atypique :

Lorsqu'elle est associée à une AHAI aiguë, le diagnostic s'oriente vers une infection à mycoplasme d'Eaton. Les auto-anticorps sont des AF anti-i généralement polyclonales (23).

6.2.7.5.4. Infections bactériennes et fongiques :

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

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

PARTIE THEORIQUE

4.5. Les facteurs affectant l'initiation de l'auto-immunité.

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 muco-cutanée chronique associée à l'AHAI ont été rapportés par certains auteurs.

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

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

6.2.7.7. Grossesse et AHAI :

L'auto immunisation anti érythrocytaire au cours de la grossesse est un événement rare, dans certains cas, il peut s'agir d'une AHAI préexistant à la grossesse avec souvent une réapparition de l'hémolyse qui était en rémission au cours de la grossesse, dans d'autres cas plus rares, l'AHAI apparaît pendant la grossesse et disparaît après l'accouchement, son incidence est estimée d'un pour 50 000 grossesses. (56)

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 (57)

6.2.7.8 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'alphaméthyl-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 (58).

6.2.7.8.1. Alpha-méthyl-dopa (ALDOMET®) :

On sait depuis longtemps que le prototype des médicaments responsables d'AHAI est l'alpha méthyl-dopa, prescrit contre l'hypertension artérielle. Si le test de Coombs direct est positif dans 10 à 25% des patients traités par ce médicament, seulement 1% d'entre eux ont une AHAI patente (23).

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

PARTIE THEORIQUE

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 (59). 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 monospécifique.

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.

6.2.7.8.2. La lévofloxacine :

L'AHAI induite par la lévofloxacine est une complication extrêmement rare mais potentiellement fatale. La médication doit être arrêtée 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 témafloxacine ont été également rapportés. D'ailleurs, la témafloxacine a été retirée du marché en 1992 en raison de cet effet secondaire. Le mécanisme d'action par lequel la lévofloxacine occasionne l'anémie hémolytique est inconnu. La cause la plus probable serait une réaction immunologique (60).

6.2.7.8.3. Autres médicaments :

Certains ont été incriminés dans la survenue d'AHAI : lévodopa, acide méfénamique, cimétidine, procaïnamide, quinine, glibenclamide, diclofénac (61). 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 (62).

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 comme les céphalosporines, surtout lorsqu'ils sont associés à un inhibiteur de la bêtalactamase sont capables de donner des faux tests de Coombs positifs par absorption du médicament in vitro sur les GR (19).

PARTIE THEORIQUE

4.5. Les facteurs affectant l'initiation de l'auto-immunité.

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

7.1. Objectifs:

Le traitement médical a pour principaux objectifs :

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

7.2. Mesures générales:

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

- Une oxygénothérapie nasale selon la symptomatologie et le taux d'hémoglobine.
- Une bonne hydratation.
- Le maintien du patient au chaud et l'administration de produits transfusionnels réchauffés lors des AHAI à anticorps froids semblent être des mesures efficaces.
- Une surveillance clinique pluriquotidienne ou continue.
- Une surveillance biologique quotidienne ou pluriquotidienne.
- Une hémofiltration voire hémodialyse dans les formes suraiguës avec oligurie et insuffisance rénale.
- Certaines équipes préconisent la prescription quasi systématique des folates quelle que soit la gravité de l'anémie, uniquement en raison de l'augmentation des besoins du fait de l'activité régénérative, à une posologie quotidienne de 0,4mg/jour [1].
- Prévention des infections opportunistes et en particulier de pneumocystose en cas de traitement par corticoïdes ± immunosuppresseurs prolongés, et de lymphopénie, en privilégiant un traitement par sulfaméthoxazole.
- Il faut prévenir avec soins la maladie thromboembolique veineuse particulièrement S'il existe des APL associés et si le malade est au repos

7.3. Traitement des formes aiguës :

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

PARTIE THEORIQUE

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 hémocrite tolérable .

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.

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

Elles constituent le modèle standard des essais thérapeutiques des AHAI.

7.4.1. Transfusion:

La décision de transfuser doit être guidée essentiellement par le caractère menaçant de l'anémie (hémolyse très sévère). La transfusion doit faire appel à des concentrés érythrocytaires aussi « phénocompatibles » que possible (compatibilité ABO, Rh, KEL et autres systèmes immunogènes) (24).

7.4.2. Corticothérapie:

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

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

PARTIE THEORIQUE

diminution de la posologie de la corticothérapie au long cours ne doit débuter que lorsque le taux d'atteint 11 à 12 g/dl.

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 (1).

7.4.3. La splénectomie:

La splénectomie est indiquée en cas d'échec de la corticothérapie, de corticodépendance et en l'absence de contre-indication ;qui peut être réalisée par 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 antiHaemophilus , 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.

7.4.4. Rituximab :

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

7.4.5. Les autres traitements immunosuppresseurs :

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

PARTIE THEORIQUE

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

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

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

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

7.4.6. Danazol :

C'est un androgène dérivé de l'éthistérone ayant un effet antigonadotrope, dénué d'effets oestrogéniques et progestatifs. Son efficacité dans les PTAI incite certains cliniciens à l'utiliser avec succès dans l'AHAI en cas d'échec ou de faible réponse à la corticothérapie. Il a été signalé comme pouvant permettre une épargne cortisonique, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait démontré son intérêt réel (47).

7.4.7. Immunomodulateurs :

7.4.7.1. Immunoglobulines (Ig) :

Les immunoglobulines à hautes doses IV ont fait l'objet uniquement de rapports isolés ou de petites études ouvertes. Leur efficacité est nettement inférieure à ce qui est observé dans le purpura thrombopénique immunologique. Elles agiraient par effet anti-idiotype, inhibition de la production d'auto-anticorps et blocage des récepteurs Fcγ RIIb qui favorisent la phagocytose des hématies (63).

7.4.7.2. Les échanges plasmatiques :

Ils ont été utilisés dans certains AHAI résistants aux traitements usuels, avec une efficacité probablement limitée (23).

7.4.8. Liposomal clodronate :

Le clodronate (dichlorméthylène diphosphate) est un disphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose, l'ostéolyse maligne et les myélomes de stades III. Son incorporation dans le liposome en fait un médicament qui 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 (64).

PARTIE THEORIQUE

7.4.9. Le mycophénolate mofétil (MMF) :

Le MMF (Cellcept®) est une pro-substance de l'acide mycophénolique, inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), intervenant dans la synthèse des purines. Le MMF inhibe surtout l'IMPDH de type 2, présent essentiellement dans les lymphocytes, alors que le type 1 est exprimé dans les autres cellules.

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

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

7.5.1. Traitement symptomatique :

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

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

7.5.2. Transfusion:

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

7.5.3. Traitement immunosuppresseur :

Le traitement rationnel de la MCAF devrait viser la suppression de la production d'auto-anticorps pathologiques. La corticothérapie ou le danazol ne sont pas efficaces dans les MCAF à des exceptions près ou en association avec les immunosuppresseurs (65). Les agents immunosuppresseurs sont susceptibles de diminuer le titre des AF, à condition de les prescrire au long cours . Le cyclophosphamide est le plus utilisé surtout dans les AHAI réfractaires (66). Les agents immunosuppresseurs constituent le deuxième recours dans la MCAF.

7.5.4. Echanges plasmatiques:

Réalisés en circuit extracorporel réchauffé, ils ont démontré chez certains patients atteints de MCAF un succès immédiat mais transitoire (23).

PARTIE THEORIQUE

7.5.5. Splénectomie:

Pas plus que la corticothérapie, la splénectomie n'a pas de chance d'être efficace dans la MCAF puisque la destruction des hématies s'effectue dans le foie. Cependant les malades atteints de MCAF ayant des auto-anticorps sériques IgM qui possèdent un pouvoir hémolysant à 37°C sur les GR traités par des enzymes protéolytiques, ont tirés un bénéfice certain et durable de la splénectomie (67).

7.5.6. Rituximab :

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.

7.5.6.1. 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. La fludarabine est parfois responsable par elle même d'une anémie hémolytique qui peut être sévère . Elle peut néanmoins, paradoxalement, être utilisée avec succès en cas d'AHAIc . 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(68).

PARTIE PRATIQUE

Matériels et méthodes

PARTIE PRATIQUE

1. Objectifs:

Décrire les profils épidémiologiques cliniques biologiques et étiologiques des cas d'anémie hémolytique auto immune diagnostiqués au laboratoire d'hémodiagnostic banque du sang CHU Tlemcen.

2. Matériels et méthodes:

2.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective s'étalant sur une période de 2 ans allant de janvier 2017 jusqu'à décembre 2018.

2.2.Lieu de l'étude :

Les données analysées sont collectées au niveau des services d'hématologie ,de neurologie , de dermatologie du CHU de tlemcen

2.3.Population étudiée :

Notre étude a porté sur 30 patients présentant une anémie hémolytique auto-immune.
Critère d'inclusion : les patients avec TDA positif diagnostiqué au niveau du laboratoire d'hémodiagnostic et banque de sang

2.4.Matériels:

Registre d'immuno-hématologie receveur (laboratoire d'hémodiagnostic et banque du sang)dossiers des patients archivés au niveau des services de : hémodiagnostic, neurologie, dermatologie.

2.5.Analyse des données:

Toutes les données recueillies sont codées et saisies sur Excel (Microsoft Office2007).

L'analyse des données est réalisée à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21. Une analyse descriptive de l'échantillon est faite, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage.

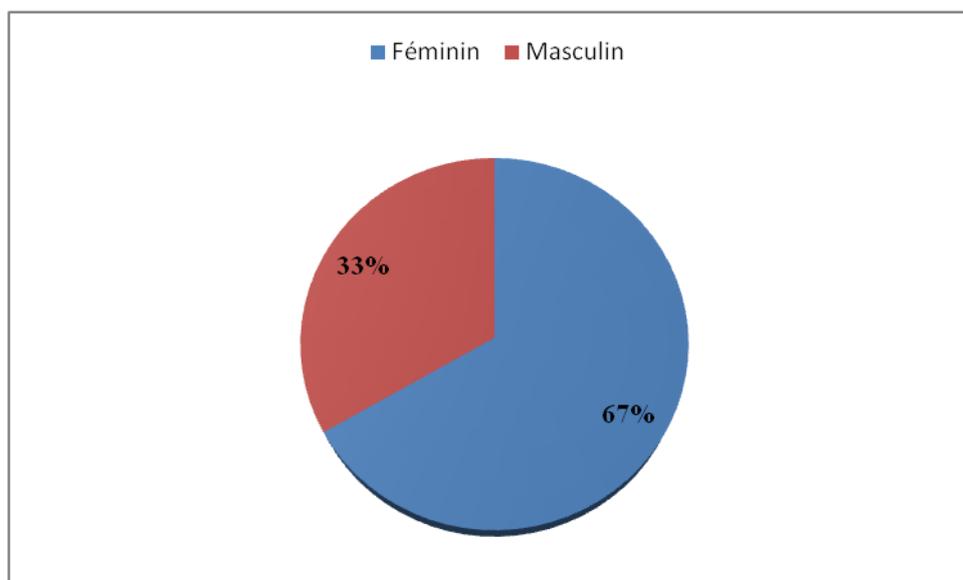
2.6.Recueil des données :

- Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de renseignement permettant de préciser :
 - L'identité du patient: nom, prénom, âge, sexe.
 - Diagnostic : type de maladie
 - Données cliniques : anémie, splénomégalie, asthénie,
 - Données biologiques : bilan hématologique, bilan d'hémolyse, bilan immuno-hématologie.

Résultats

RESULTATS

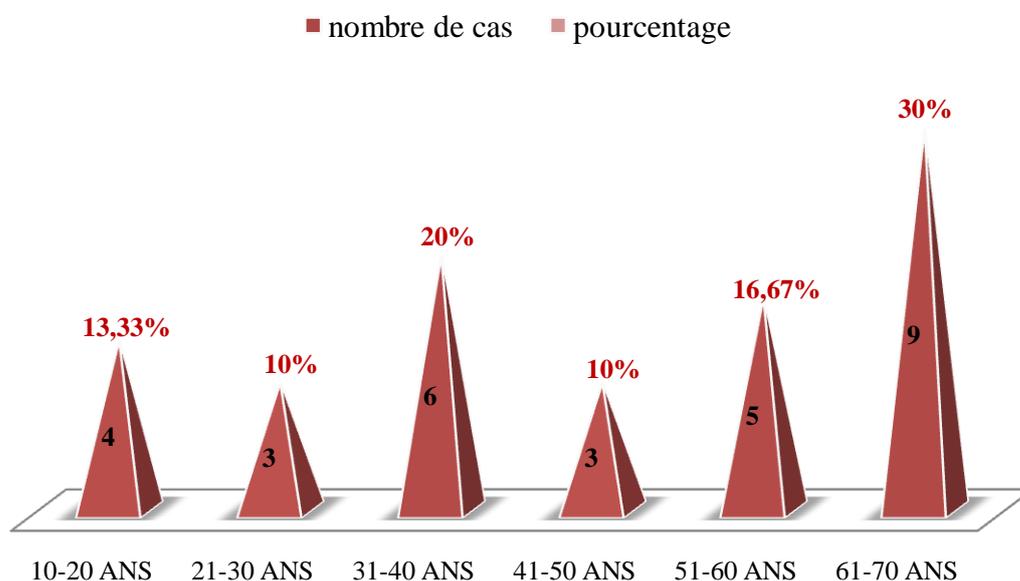
1. L'incidence de la maladie selon le sexe :



Notre population était formée de femme et d'homme avec une prédominance féminine (67%) par rapport aux hommes (33%)

Le sexe ratio est de 1.5

2. L'incidence de la maladie selon l'âge:



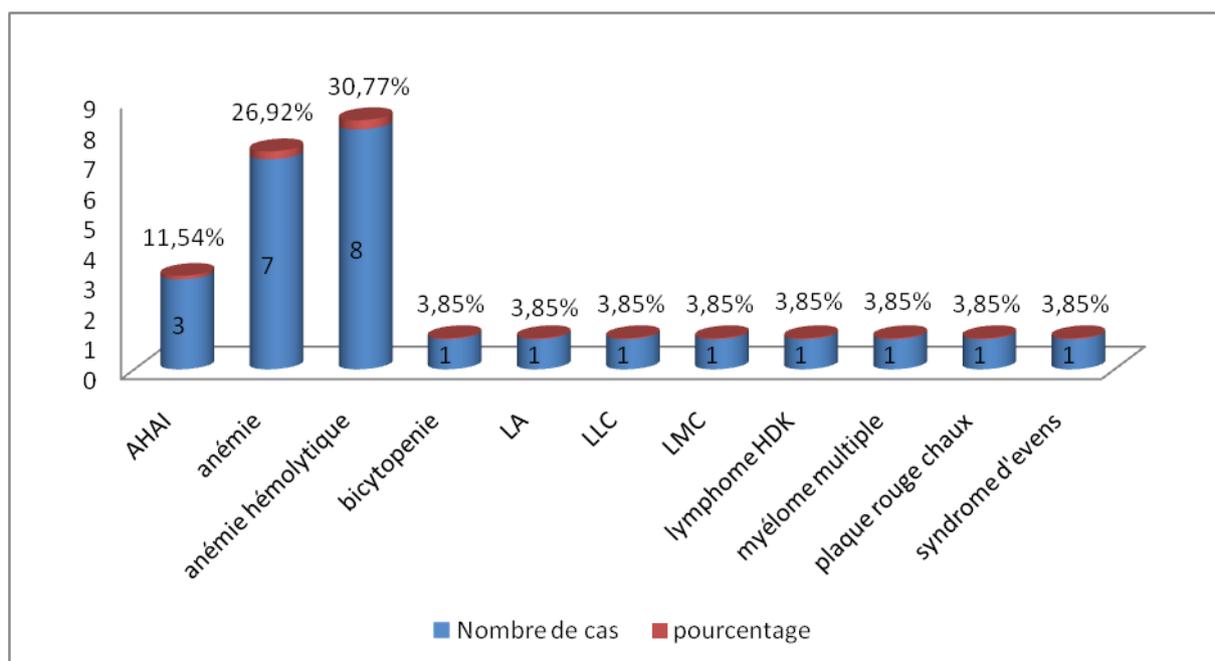
Dans notre étude on a trouvé que la maladie survient beaucoup plus chez les personnes âgées de plus de 40 ans avec un pourcentage de 46.67% et elle est moins fréquent chez les jeunes patients dont l'âge se situe entre 21 et 30 ans (10%) . La maladie peut survenir a tout âge même chez les sujet jeunes de moins de 20 ans l'incidence a cet age est de 13.33 %.

On n'a pas pu retrouver des cas en pédiatrie a cause de la durée limité de notre travail.

RESULTATS

3. Répartition de la population selon leurs motifs d'hospitalisation:

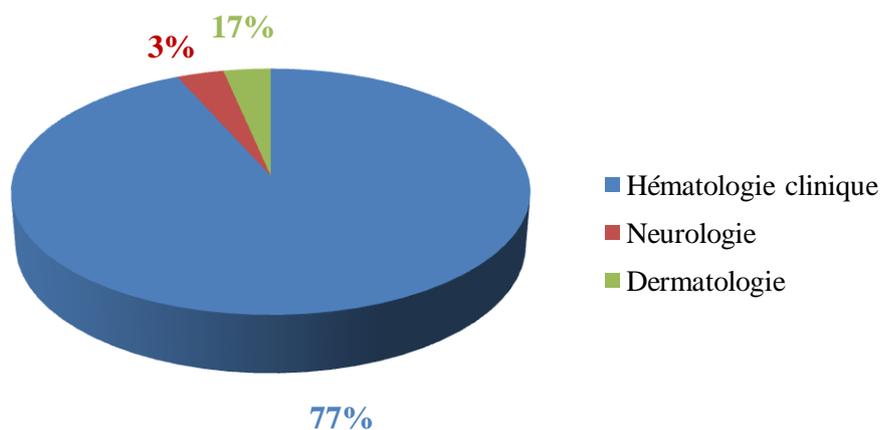
Parmi les patients inclus, trois ont été hospitalisé pour une AHAI, sept pour une simple anémie, huit pour une anémie hémolytique, un pour une bicytopénie, un pour un LA, un pour LLC, un pour LMC, un pour lymphome HDK, un pour MM et une patiente pour des plaques rouges œdémateuse et nécrose de 2 orteils. L'étude de la répartition de la population générale n'a pas été complète à cause du manque de certains dossiers de malade.



RESULTATS

4. L'incidence de la maladie selon les services cliniques:

Le service d'hématologie clinique est le service où on a passé le plus de temps vu le nombre de malade qui y ont été hospitalisés, 77% de malades ont été traités dans ce service, le CAC vient en second degré avec 17% de l'ensemble des malades, alors que les 2 services, neurologie et dermatologie, viennent en dernier avec un seul malade dans chaque service.

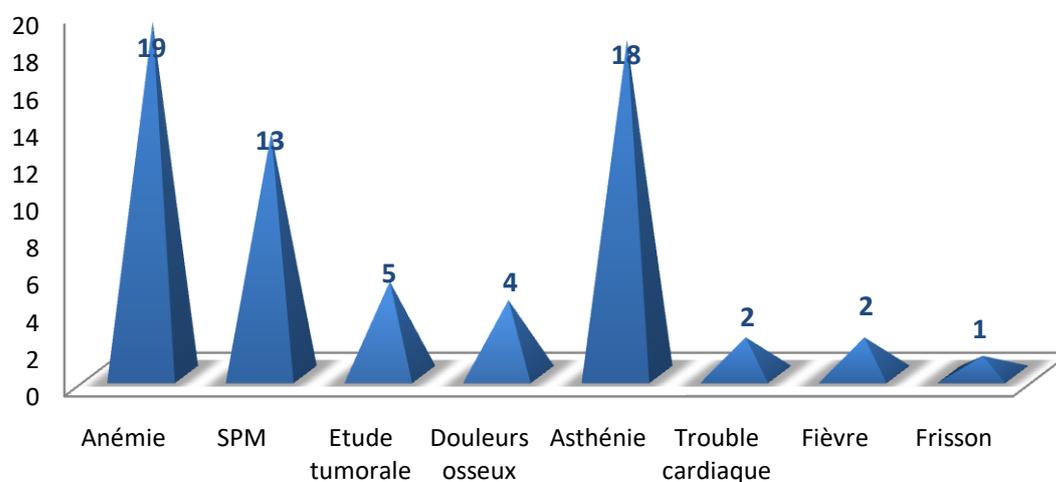


RESULTATS

5. Lessignes cliniques les plus fréquent chez les malades :

Dans notre étude, l'anémie a été notée comme le signe le plus fréquent, il a été présent chez 19 personnes soit 63.33 % de la population, il a été noté également que 18 personnes soit 60% de la population souffraient d'asthénie.

Le taux réel de l'anémie est de 95% chez les patients, l'existence de cette différence de taux est due au manque d'information dans les dossiers, ce signe a été retrouvé chez 19 patients parmi les 20 qui avaient des dossiers pratiquement complets. Un seul patient ne souffrait pas d'anémie.



La splénomégalie est l'un des signes les plus importants de la maladie car elle a été présente chez 13 personnes soit 43.3% de la population.

RESULTATS

6. Les types d'anémies:

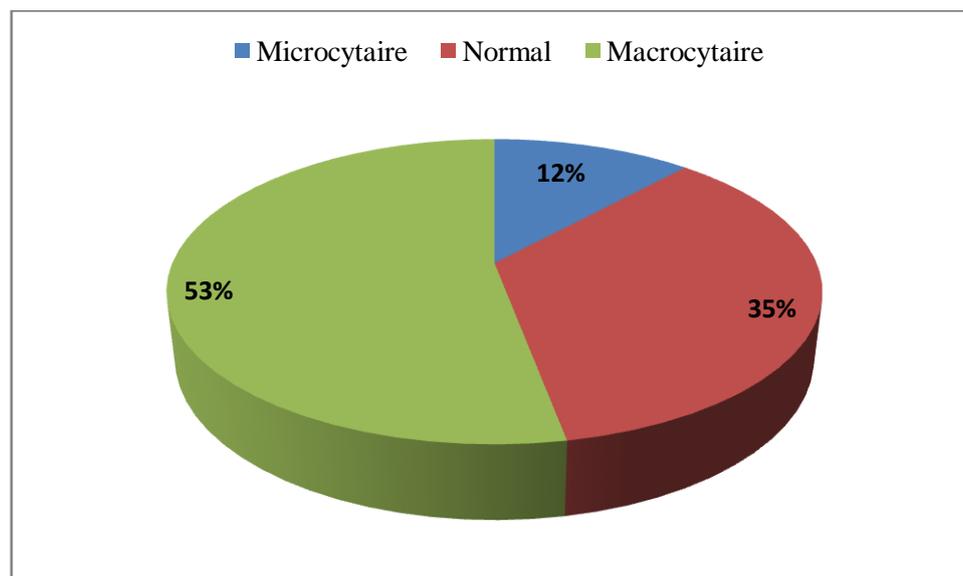
L'anémie macrocytaire est la plus fréquente chez les patients avec un taux de 53% soit 9 personnes, on a également trouvé que les anémies macrocytaires sont régénératives.

Six personnes avaient une anémie normocytaire soit 35 % des cas.

35% (6 patients) des patients avaient une anémie normocytaire alors que seulement 12 % (2 patients) des patients avaient une anémie microcytaire.

Malheureusement on n'a pas pu étendre cette étude sur l'ensemble des patients à cause du manque d'information dans les dossiers des patients ou bien le manque du dossier en entier.

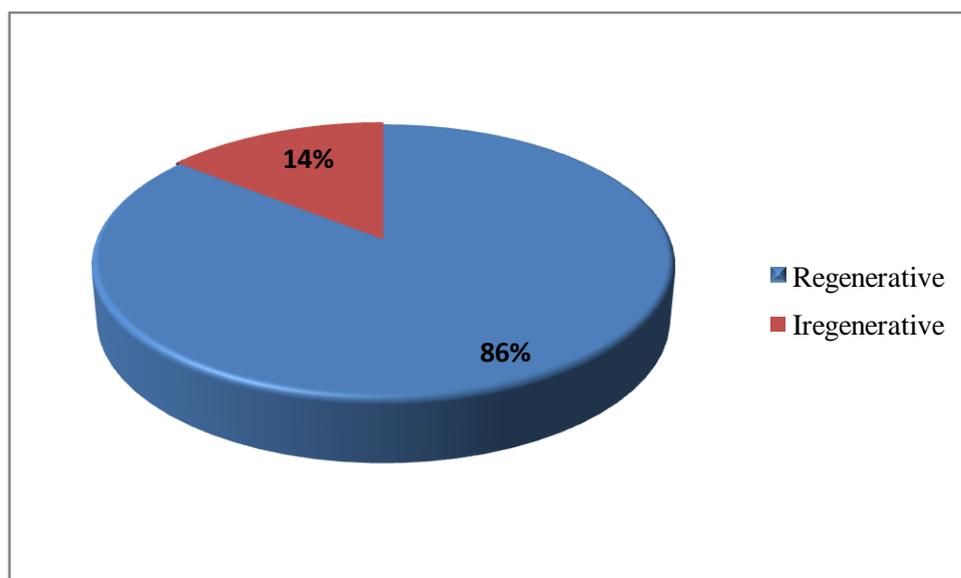
	Nombre de cas	Fréquence
Microcytaire	2	12%
Normocytaire	6	35%
Macrocytaire	9	53%
Total	17	100%



Six patients avaient une anémie régénérative et un seul patient avait une anémie arégénérative.

On se trouve encore une fois limité dans cette étude à cause du manque d'informations

RESULTATS



	Nombre de cas	Fréquence
Régénérative	6	86%
Arégénérative	1	14%
Total	7	100.00%

7. L'origine de la maladie:

AHAI	3	11.54%
Anémie	7	26.92%
Anémie hémolytique	8	30.77%
Bi cytopénie	1	3.85%
LA	1	3.85%
LLC	1	3.85%
LMC	1	3.85%
Lymphome HDK	1	3.85%
MM	1	3.85%
Syndrome des antiphospholipide	1	3.85%
Syndrome d'événements	1	3.85%
Total	26	100.00%
AHAI Idiopathique	3	11,54%
AHAI secondaire	23	88.64%

RESULTATS

Cette étude a porté sur 26 patient en raison du manque des dossiers . parmi les 26 pateints ,18 avaient déjà l'AHAI (idiopathique) alors que 6 patients étaient secondaire suite a une maladie.

L' anémie hémolytique auto immune était secondaire a une maladie auto immune dans 2 cas, 2 patiente , une avait le syndrome d'evens et la deuxieme avait le syndrome des anti phospholipides.

8. Le type d'immunoglobuline dans cette maladie :

Dans cette étude le type d'immunoglobuline a été fait pour 8 malade seulement , on ne sait pas si ce nombre restreint de malade revient au manque de matériel ou bien au manque d'information dans les dossiers, ces 8 malade avaient tous le meme type d'immunoglobuline qui est de type igG.

Discussion

DISCUSSION

Notre étude rétrospective rapporte les résultats observés chez 30 patients avec TDA positif diagnostiqués au niveau du laboratoire d'Hémostase et Banque de Sang du CHU de la wilaya de Tlemcen. Cette étude a été confrontée à de nombreuses limites sans lesquelles le présent travail aurait été plus complet et plus global. Parmi ces contraintes sont la courte durée d'étude, le manque de données médicales et biologiques concernant les patients, la non disponibilité d'examen immunohématologiques nécessaires en raison du manque de réactifs.

A notre connaissance, c'est la première étude qui rapporte des informations sur l'anémie hémolytique auto-immune au CHU de Tlemcen. Elle vise à établir un profil épidémiologique, clinique, biologique et étiologique des anémies hémolytiques auto-immunes dans un milieu hospitalier à Tlemcen.

Les AHAI peuvent survenir à tout âge, avec une discrète prédominance féminine. Notre série présente une nette prédominance des femmes sur la population avec un ratio F/H = 2 conforme aux données de la littérature. Par ailleurs, l'âge moyen des patients est de 51.8 ans, majoritairement supérieur à 40 ans. Ceci est expliqué par le fait que la totalité des patients diagnostiqués pendant la durée de notre étude étaient adultes. Dans la série de Genty I et al, incluant 72 patients d'âge moyen de 54.7 ans ; sex-ratio était de deux femmes pour un homme.(25). L'étude réalisée par Zulfiqar et al. sur 28 patients avec un âge moyen de 68.27 ans et sex-ratio était 1.5.(69)

La circonstance de découverte était en 95 % des cas suite à des signes cliniques du syndrome anémique, alors que l'ictère ou le sub-ictère conjonctival n'étaient présents que pour 13.3 % des patients. Nos résultats concordent avec ceux de Genty I et al. chez 58 des 72 patients (89%) l'AHAI était révélé par un syndrome anémique et 11% par un ictère ou subictère. (25) et de Zulfiqar et al. 63.4% des cas par l'anémie, 12% par l'ictère ou subictère conjonctival.(69)

Dans notre série, les AHAI sont caractérisées sur plan biologique par :

Une anémie normocytaire ou macrocytaire régénérative chez 81% des patients, la macrocytose étant liée à l'hyper-réticulocytose, parfois associée à la présence d'érythroblastes circulants. Le taux moyen de l'hémoglobine au diagnostic était de 7.1 g/dl avec des extrêmes allant de 2.5 à 10 g/dl. Le caractère hémolytique de l'anémie est confirmé par l'élévation modérée du taux de LDH et/ ou de la bilirubine libre chez 84% des patients. Nos résultats concordent avec ceux de Genty I et al. L'élévation inconstante du taux de LDH ou de la bilirubine non conjuguée (observée dans 80% des cas).(25)

Le test direct à l'antiglobuline réalisé dans notre série a permis de montrer une répartition conforme aux données de la littérature, avec des AHAI chaudes et mixtes

DISCUSSION

majoritaires dans notre série représentant 100% (75% IgG et 25% IgG+c3d). Dans notre série, aucun de nos patients n'avait un test direct à l'antiglobuline négatif. Dans la littérature, environ 5 % des AHAI ont un test direct à l'antiglobuline négatif. Leur tableau clinique (âge, sexe, présentation) est semblable à celui des autres AHAI mais elles auraient un pronostic plutôt meilleur. Nos résultats rejoignent ceux de Zulfiqar et al. (92.8%) et de Genty I et al. (85%).

Les AHAI à auto-anticorps chauds ou froids peuvent être d'origine idiopathique ou secondaire. Dans notre série, les causes idiopathiques représentent 69 % et secondaires 31% des cas. Les causes secondaires sont dominées par les hémopathies (71%), les maladies autoimmunes (29%). Dans la série de Genty I et al., 51,3 % des 72 patients avec des auto-anticorps chauds présentaient une cause secondaire, ce qui signifie que les causes secondaires des AHAI représentaient 47 patients de l'étude soit 57,3 %. Les causes secondaires retrouvées dans l'étude de Genty et al. étaient principalement représentées par les hémopathies lymphoïdes (lymphome B petites cellules ; LLC...) et par les maladies systémiques principalement dominées par le LEAD. Les résultats de l'étude réalisée par Zulfiqar et al. 79% de cause secondaire dominées par les hémopathies 32% suivie par le LEAD (14 %) et 21% idiopathique.

Conclusion

CONCLUSION

L'anémie hémolytique auto-immune reste une pathologie rare et méconnue. Le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) repose essentiellement sur le test direct à l'anti globuline (TDA). La classification des AHAI dépend surtout des caractéristiques immunochimiques et de l'isotype des auto-anticorps en cause. Les AHAI à anticorps « chauds » représentent environ 70 % des AHAI ; elles sont soit primitives (ou « idiopathiques ») soit « secondaires » à une autre maladie sous-jacente (maladie auto-immune, hémopathie lymphoïde, déficit immunitaire...) ou encore induites par un médicament.

De nombreux traitements sont utilisés aujourd'hui pour le traitement de l'AHAI dont la majorité apporte un résultat satisfaisant, à savoir la corticothérapie, la splénectomie, le rituximab Il existe également des traitements qui sont à l'étude et dont on espère qu'ils apportent une meilleure efficacité.

Notre étude a néanmoins atteint ses objectifs principaux, à savoir la détermination des profils épidémiologiques cliniques biologiques et étiologiques de l'AHAI.

Dans un premier temps, nous avons à travers une étude transversale et rétrospective tenté de tracer les profils décrits précédemment de l'AHAI chez une population hétérogène. Dont l'âge de ces patients varie entre 17 ans et 86 ans avec une prédominance féminine (sex ratio = 2). Le diagnostic de la maladie peut être effectué à tout âge. La manifestation clinique la plus fréquente est l'asthénie mais il y avait d'autres signes cliniques révélateurs qui ont été justifiés par des études biologiques et immunologiques. On a noté également une association de l'AHAI à des maladies auto-immunes mais aussi à des cancers. La maladie était généralement idiopathique avec une différence remarquable par rapport aux AHAI secondaires à d'autres maladies.

Notre échantillon est trop réduit pour pouvoir émettre des statistiques significatives, en plus des limites qu'on a rencontrées lors de notre étude.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Michel M. Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps «chauds» et syndrome d'Evans de l'adulte. *Rev Médecine Interne*. 2008;29(2):105–114.
2. Michel G, Quartier P, Pondaré C, Monpoux F, Leblanc T, Nelken B, et al. Épidémiologie et prise en charge des anémies hémolytiques 514 aiguës et chroniques de l'enfant. *Arch Pédiatrie*. :13–2006.
3. Philippe P. Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. *Presse Médicale*. 2007;36(12):1959–1969.
4. Rochant H. Anémies hémolytiques auto-immunes. *Encycl med chir hématologie*. 2000;
5. Dameshek W, Schwartz SO. the présence of hemolysins in acute hemolytic anemia: préliminary note. *N Engl J Med*. 1938;218(2):75–80.
6. Wiener AS. A new test (blocking test) for Rh sensitization. In: *Rhesus haemolytic disease*. Springer; 1944. p. 81–85.
7. Dacies J. The hemolytic anaemias. vol3. *Autoimmune Haemolytic Anaemias Lond Chrcill Livingsstone*. 1992;1–528.
8. Motta M, Cavazza A, Migliori C, Chirico G. Autoimmune haemolytic anaemia in a newborn infant. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(4):F341–F342.
9. Watts C. Capture and processing of exogenous antigens for presentation on MHC molecules. *Annu Rev Immunol*. 1997;15(1):821–850.
10. Chambers CA. The expanding world of co-stimulation: the two-signal model revisited. *Trends Immunol*. 2001;22(4):217–223.
11. Jameson SC, Bevan MJ. T-cell selection. *Curr Opin Immunol*. 1998;10(2):214–219.
12. Lenardo M, Chan FK-M, Hornung F, McFarland H, Siegel R, Wang J, et al. Mature T lymphocyte apoptosis—immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment. *Annu Rev Immunol*. 1999;17(1):221–253.
13. Pavkovic M, Georgievski B, Cevreska L, Spiroski M, Efremov DG. CTLA-4 exon 1 polymorphism in patients with autoimmune blood disorders. *Am J Hematol*. 2003;72(2):147–149.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

14. Shevach EM. Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol.* 2000;18(1):423–449.
15. Hall AM, Ward FJ, Vickers MA, Stott L-M, Urbaniak SJ, Barker RN. Interleukin-10-mediated regulatory T-cell responses to epitopes on a human red blood cell autoantigen. *Blood.* 2002;100(13):4529–4536.
16. Nomura S, Okamae F, Matsuzaki T, Ishida T, Fukuhara S. Autoimmune hemolytic anemia and HLA-DQ6. *Autoimmunity.* 1998;28(1):57–58.
17. Silberstein LE, Goldman J, Kant JA, Spitalnik SL:... - Google Scholar [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur:
https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=Silberstein+LE%2C+Goldman+J%2C+Kant+JA%2C+Spitalnik+SL%3A+Comparative+biochemical+and+genetic+characterization+of+clonally+related+human+B-cell+lines+secreting+pathogenic+anti-Pr2+erythrocyte+autoantibodies&btnG=
18. Silberstein LE, Robertson GA, Hannam Harris AC,... - Google Scholar [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur:
https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=+Silberstein+LE%2C+Robertson+GA%2C+Hannam+Harris+AC%2C+Moreau+L%2C+Besa+E%2C+Nowell+PC%3A+Etiologic+aspects+of+cold+agglutinin+disease%3A+Evidence+for+cytogenetically+defined+clones+of+lymphoid+cells+and+the+demonstration+that+an+anti-Pr+cold+autoantibody+is+derived+from+a+chromosomally+aberrant+B+cell+clone&btnG=
19. Sachs UJ, Santoso S, Röder L, Smart E, Bein G, Kroll H. Diclofenac-induced antibodies against red blood cells are heterogeneous and recognize different epitopes. *Transfusion (Paris).* 2004;44(8):1226–1230.
20. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22(1):17–31.
21. Abuaf N, Rozen J, Rajoely B. Intolérance médicamenteuse et autoanticorps. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2002;42(1):35–44.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

22. Vázquez ML, Fernández JI, Romero YM, Morales RR. Autoimmune hemolytic anemia due to biphasic hemolysin. In: *Anales de pediatria* (Barcelona, Spain: 2003). 2003. p. 194–195.
23. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. The pathology of autoimmune haemolytic anaemia. *J Clin Pathol*. 1992;45(12):1047.
24. Petz LD. evaluation of patients with immune hemolysis. *Immunohematol-Wash DC-*. 2004;20:167–176.
25. Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases. *Rev Médecine Interne*. 2002;23(11):901–909.
26. MULLER J-Y. Anémies hémolytiques auto-immunes: étiologie, diagnostic, traitement. *Rev Prat*. 1996;46(2):223–230.
27. EVANS RS, Takahashi K, DUANE RT, Payne R, Liu C-K. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med*. 1951;87(1):48–65.
28. Rigal D, Meyer F. Anémies hémolytiques auto-immunes: diagnostic biologique et nouvelles approches thérapeutiques. *Transfus Clin Biol*. 2011;18(2):277–285.
29. Biagi E, Assali G, Rossi F, Jankovic M, Nicolini B, Balduzzi A. A persistent severe autoimmune hemolytic anemia despite apparent direct antiglobulin test negativization. *Haematologica*. 1999;84(11):1043–1045.
30. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia—a new paradigm. *Transfusion (Paris)*. 2007;47(4):697–702.
31. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. In: *Seminars in hematology*. Elsevier; 2005. p. 131–136.
32. Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. In: *Seminars in hematology*. Elsevier; 2005. p. 137–144.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

33. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Aguirre C. Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. *Haematologica*. 2004;89(9):ECR34–ECR34.
34. Blanco P, Pellegrin J-L, Moreau J-F, Viillard J-F. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique. *Presse Médicale*. 2007;36(5):825–834.
35. Piette JC, Francès C. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:2S106–2S112.
36. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans syndrome: results of a national survey. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19(5):433–437.
37. Engelfriet CP, Overbeeke MA, Dooren MC, Ouwehand WH, Von dem Borne AE. Bioassays to determine the clinical significance of red cell alloantibodies based on Fc receptor-induced destruction of red cells sensitized by IgG. *Transfusion (Paris)*. 1994;34(7):617–626.
38. 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 (Baltimore)*. 2004;83(4):254–263.
39. Hauswirth AW, Skrabs C, Schützinger C, Gaiger A, Lechner K, Jäger U. Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(6):1139–1149.
40. 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(6):2443–2448.
41. Pasquali J-L, Poindron V, Korganow A-S, Martin T. Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides. *Presse Médicale*. 2007;36(4):667–673.
42. Carneiro M, Dumont C. Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Arch Pédiatrie*. 2009;16(4):357–359.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

43. Li H-Q, Zhang L, Zhao H, Ji L-X, Yang R-C. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 1791 cases. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(1):34–37.
44. Godeau B, Bierling P. Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte. *Presse Médicale*. 2008;37(9):1292–1298.
45. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*. 2000;95(9):2786–2792.
46. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. In: *Seminars in oncology*. 1998. p. 80–97.
47. Jung CK, Park JS, Lee EJ, Kim SH, Kwon HC, Kim JS, et al. Autoimmune hemolytic anemia in a patient with primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma. *J Korean Med Sci*. 2004;19(2):294–296.
48. Agarwal V, Sachdev A, Singh R, Lehl S, Basu S. Autoimmune hemolytic anemia associated with benign ovarian cyst: a case report and review of literature. *Indian J Med Sci*. 2003;57(11):504–506.
49. Guillaume N, Alimardani G, Chatelain D, Henry X, Claisse JF. Disappearance of auto-antibody-induced haemolysis after resection of a gastric stromal tumor. Case report and review of the literature. *Rev Med Interne*. 2003;24(2):131–135.
50. Taniguchi S, Shibuya T, Morioka E, Okamura T, Okamura S, Inaba S, et al. Demonstration of three distinct immunological disorders on erythropoiesis in a patient with pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia associated with thymoma. *Br J Haematol*. 1988;68(4):473–477.
51. Frumin AM, Mendell TH, Meranze DR. Hematologic manifestations of metastatic gastric malignancy. *Gastroenterology*. 1954;27(2):183–188.
52. Spira MA, Lynch EC. Autoimmune hemolytic anemia and carcinoma: an unusual association. *Am J Med*. 1979;67(5):753–758.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

53. Lin J-T, Wang W-S, Yen C-C, Chiou T-J, Liu J-H, Hsiao L-T, et al. Myelodysplastic syndrome complicated by autoimmune hemolytic anemia: remission of refractory anemia following mycophenolate mofetil. *Ann Hematol.* 2002;81(12):723–726.
54. Chambers LA, Rauck AM. Acute transient hemolytic anemia with a positive Donath-Landsteiner test following parvovirus B19 infection. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18(2):178–181.
55. Adewumi AA, Titilope AA, Osamuedemen VA, Vincent OO, Akinsegun AA, Dapus OD, et al. Prevalence of HIV-related autoimmune haemolytic anaemia in Lagos, Nigeria. *Niger Med J J Niger Med Assoc.* 2014;55(1):63.
56. Mannessier L. Suivi immunohématologique des femmes enceintes: nouvelles recommandations. *Transfus Clin Biol.* 2009;16(2):195–200.
57. Pignon J-M, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 1993;83(2):343–345.
58. Hernández Martínez A, Roldán Tabares MD, Herrera Almanza L, Martínez Sánchez LM. Anemia hemolítica asociada a fármacos antimicrobianos. *Enfermedades Infecc Microbiol.* 2 févr 2019;38(3):81-5.
59. Baier JE, Poehlau D. Is α -methyldopa-type autoimmune hemolytic anemia mediated by interferon- γ ? *Ann Hematol.* 1994;69(5):249–251.
60. Oh YR, Carr-Lopez SM, Probasco JM, Crawley PG. Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia. *Ann Pharmacother.* 2003;37(7-8):1010–1013.
61. Kim SY, Song KS, Kim HO, Lee HM. Ceftriaxone induced immune hemolytic anemia: detection of drug-dependent antibody by ex-vivo antigen in urine. 2002;
62. Gutting BW, Updyke LW, Amacher DE. Diclofenac activates T cells in the direct popliteal lymph node assay and selectively induces IgG1 and IgE against co-injected TNP–OVA. *Toxicol Lett.* 2002;131(3):167–180.
63. Petrányi GG, Réti M, Harsányi V, Szabo J. Immunologic consequences of blood transfusion and their clinical manifestations. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;114(4):303–315.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

64. Jordan MB, van Rooijen N, Izui S, Kappler J, Marrack P. Liposomal clodronate as a novel agent for treating autoimmune hemolytic anemia in a mouse model. *Blood*. 2003;101(2):594–601.
65. Garratty G, Arndt P, Domen R, Clarke A, Sutphen-Shaw D, Clear J, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia associated with IgM warm autoantibodies directed against determinants on or associated with glycophorin A. *Vox Sang*. 1997;72(2):124–130.
66. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2002;100(2):704–706.
67. Bornhäuser M, Ordemann R, Paaz U, Schuler U, Kömpf J, Hölig K, et al. Rapid engraftment after allogeneic ABO-incompatible peripheral blood progenitor cell transplantation complicated by severe hemolysis. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(3):295.
68. 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(4):1820–1826.
69. Anemie-hemolytique-auto-immune-Experience-de-deux-services-de-medecine-interne-et-revue-de-la-litterature.pdf .

Résumé :

L'anémie hémolytique auto immune est une maladie très rare comparativement aux autres maladies auto-immune, malgré sa rare incidence cette maladie reste la plus fréquente des anémies hémolytiques acquise. Cette maladie est beaucoup plus idiopathique que secondaire (69% idiopathique contre 31% secondaire). Elle peut survenir a tout age, dans notre échantillon l'age était compris entre 17 ans et 86 ans mais elle survient beaucoup plus chez les sujets âgées de plus de 40 ans, l'age moyen dans notre population était de 51,8 ans. Le sexe féminin est le plus touché avec un sexe ratio F/H de 2. Le tableau clinique de la population étudiée est dominé par l'anémie avec un pourcentage de 95%, l'asthénie 60%, subictère 13.33%. Dans notre série, les causes idiopathiques représentent 69 % et secondaires 31% des cas. Les causes secondaires sont dominées par les hémopathies (71%), les maladies auto-immunes (29%). les AHAI sont caractérisées sur plan biologique par : une anémie normocytaire ou macrocytaire régénérative chez 81% des patients, la macrocytose étant liée à l'hyper-réticulocytose, parfois associée à la présence d'érythroblastes circulants. Le taux moyen de l'hémoglobine au diagnostic était de 7.1 g/dl avec des extrême allant de 2.5 à 10 g/dl. Le caractère hémolytique de l'anémie est confirmé par l'élévation modérée du taux de LDH et/ ou de la bilirubine libre chez 84% des patients. Le service accueillant le plus de malade souffrant d'AHAI était le service d'hématologie clinique.

Mots clés :AHAI,maladie auto-immune,anticorps,antigène,clinique,biologique

Abstract :

Autoimmune haemolytic anemia is a very rare disease compared to other autoimmune diseases, despite its rare incidence this disease remains the most common haemolytic anemias acquired. This disease is much more idiopathic than secondary (69% idiopathic against 31% secondary). It can occur at any age, in our sample the age was between 17 years and 86 years, but it occurs much more in people over 40 ; the average age in our population was 51.8 years old. The female sex is the most affected with a sex ratio F / H of 2. The clinical table of the study population is dominated by anemia with a percentage of 95%, asthenia 60%, subtracted 13.33%. In our study, the causes idiopathic patients account for 69% and secondary 31% of cases. Secondary causes are dominated by haemopathies (71%), autoimmune diseases (29%). AHAI are biologically characterized by: normocytic or regenerative macrocytic anemia in 81% of patients, macrocytosis being associated with hyper-reticulocytosis, sometimes associated with presence of circulating erythroblasts. The average level of hemoglobin at diagnosis was 7.1 g / dl with extremes ranging from 2.5 to 10 g / dl. The haemolytic character of anemia is confirmed by moderate elevation of LDH and / or free bilirubin in 84% of patients. The most welcoming service to AHAI sufferers was the service of hematology.

Key words: AHAI, autoimmune disease, antibodies, antigen, clinical, biological

ملخص:

فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي هو مرض نادر للغاية مقارنة بغيره من أمراض المناعة الذاتية ، على الرغم من حالاتها النادرة ، فإن هذا المرض لا يزال هو الأكثر شيوعاً من بين أمراض فقر الدم الانحلالي المكتسب هذا المرض مجهول السبب أكثر من الثانوي (69 ٪ مجهول السبب ضد 31 ٪ الثانوي). يمكن أن يحدث في أي عمر ، في دراستنا كان العمر بين 17 عاماً و 86 عاماً ، ولكنه يحدث أكثر من ذلك بكثير لدى الأشخاص فوق سن 40، كان متوسط العمر لدينا 51.8 سنة. الجنس الاناث هو الاكثر تضررا حيث أن نسبة الجنس 2/د. الصورة السريرية من مجتمع الدراسة يهيمن عليها فقر الدم مع نسبة 95 ٪، والوهن 60 ٪، وطرح 13.33 ٪ في دراستنا المرضى مجهول السبب يمثلون 69 ٪ والثانوي 31 ٪ من الحالات. الأسباب الثانوية هي يهيمن عليها الاعتلال (71 ٪) وأمراض المناعة الذاتية (29 ٪). تتميز بيولوجيا: فقر الدم الكيسي الطبيعي أو التجديدي لدى 81 ٪ من المرضى وترتبط بخلايا كثيرة كيسية مفرطة الشبكية ، وأحيانا مرتبطة بكرات الدم الحمراء المنتشرة. وكان متوسط مستوى الهيموغلوبين في التشخيص 7.1 غ / دل مع أقصى درجات تتراوح من 2.5 إلى 10 غ / دل. الطابع الانحلالي لفقر الدم أكدته الارتفاع المعتدل ل و / أو البيليروبين الحر لدى 84 ٪ من المرضى. المرضى الأكثر تضررا كانوا من قسم الأمراض الدم السريرية

الكلمات المفتاحية: ، أمراض المناعة الذاتية ، الأجسام المضادة ، مستضد ، سريري ،

بيولوجي