



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université BLIDA 1
Faculté de Médecine Professeur El-Mehdi Si Ahmed
Département de PHARMACIE



*Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps
froids au cours de la leucémie aiguë lymphoblastique:
à propos de deux cas*

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Session : 2023

Présenté par :
Benmouffok Aya
Toumi Meriem
Salhi Lamia

Devant le jury :
Présidente : *Dr. Ait Sadi.N*
Examinatrice: *Dr. Boukela.A*
Encadrante : *Pr. Haddad.N*

Plan

Introduction

1

Objectif

2

Partie théorique

3

Les AHAI

Rappel sur les LAL

5

Conclusion

Discussion

Résultats

Patients et méthodes

4

Partie pratique

Introduction



L'AHAI est une complication bien caractérisée de nombreuses proliférations lymphoïdes malignes. Il s'agit le plus souvent de la LLC et des syndromes lymphoprolifératifs B des populations clonales de cellules B matures.

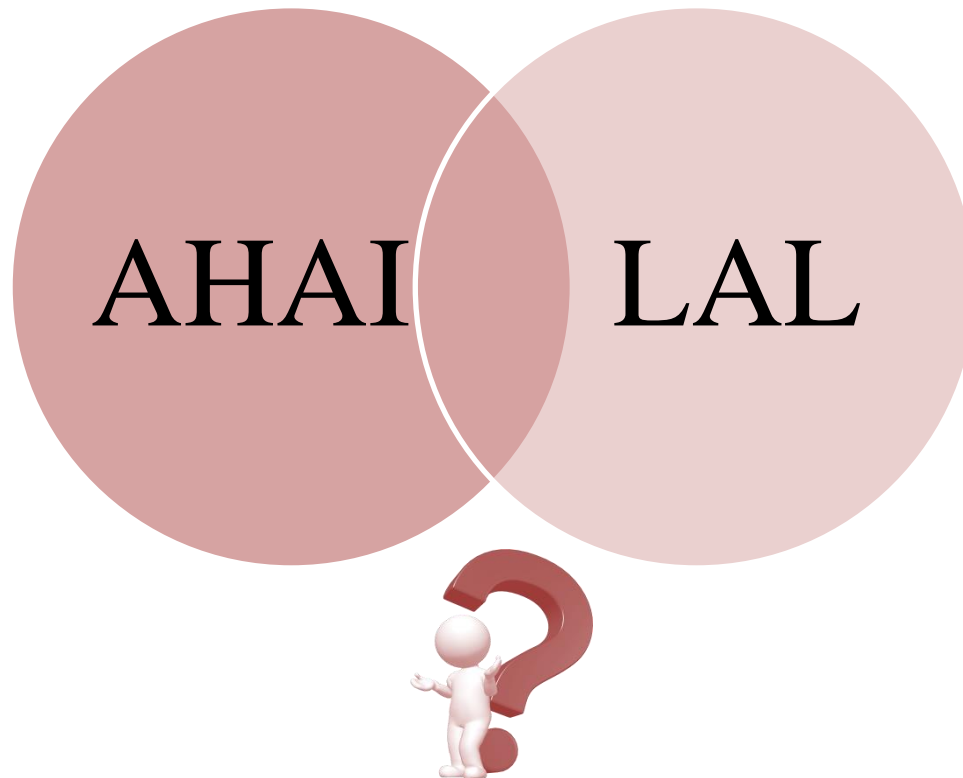


L'AHAI dans la LAL est un événement rare, elle a été rapportée chez un très petit nombre de patients.

Nous rapportons l'observation de 2 patients atteints d'une LAL, en rémission, qui ont développé une AHAI à AF au cours du traitement par la chimiothérapie en phase d'entretien.

Objectif

Existe- il une relation entre l'AHAI et la LAL?



Partie théorique

Les AHAI

1. Définition

L'AHAI est une maladie très hétérogène, fait partie des anémies hémolytiques acquises d'origine extra-corporelle, elle est liée à la destruction accrue des hématies autologues par des auto-anticorps dirigés contre les antigènes de la membrane érythrocytaire. Il existe deux formes principales : les auto-anticorps chauds et les auto-anticorps froids.

Les AHAI

2. Epidémiologie



incidence annuelle: 1 et 3/100 000.



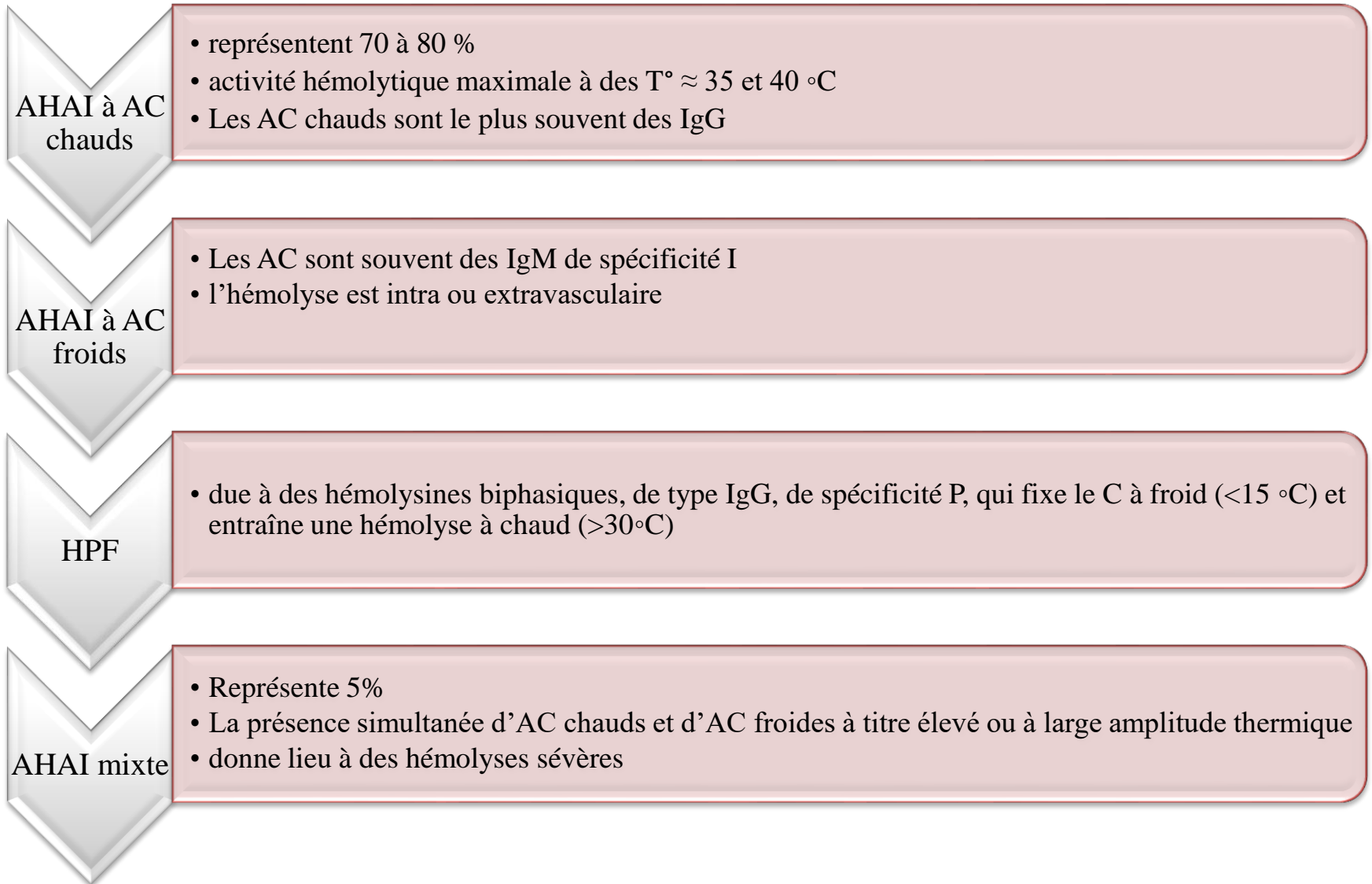
prévalence de: 0,17/1000.



La survenue: à tout âge de la vie avec un pic d'incidence vers l'âge de 5 ans et une prédominance masculine chez l'enfant.





Les AHAI

3. Classification







4. Physiopathologie

4.1. Étiopathogénie du processus auto-immun

-  Un déséquilibre de la balance Th1/Th2 avec production accrue d'IL 10.
-  Un défaut d'apoptose des LT autoréactifs .
-  Une inactivation des LT régulateurs.
-  Des anomalies intrinsèques des LB.

Les AHAI

-  La production d' AC anti-érythrocytaires favorisée par des infections virales, via : activation polyclonale B, mimétisme moléculaire, changement de conformation de certains épitopes.
-  La similitude entre les motifs antigéniques des agents infectieux et les antigènes érythrocytaires.
-  Développement d'un clone tumoral B.
-  Les anémies hémolytiques induites par des médicaments.

Les AHAI

4.2. Mécanismes de l'hémolyse auto-immune



La destruction des GR par les macrophages est le plus souvent intratissulaire.





Si l'IgG ne fixant pas le C, l'adhésion aux macrophages se fait grâce à des récepteurs spécifiques. L'affinité plus au moins grande des différentes sous-classes d'IgG pour ces Rc peut expliquer l'existence ou non d'hémolyse, la destruction a lieu préférentiellement dans la rate.



Si l'IgG ou IgM et fixe le C, la chaîne d'activation du C s'arrête à C3 du fait d'inactivateurs et l'adhésion au macrophage a lieu grâce à des Rc pour le C3, la destruction a lieu préférentiellement dans le foie.

Les AHAI

-  La destruction des GR peut être intravasculaire si l'activation du C se poursuit jusqu'au complexe lytique C9.
-  La nocivité des AF dépend de leur amplitude thermique et de l'abaissement de la T° dans la microcirculation capillaire du fait de l'exposition au froid : l'agglutination des GR dans la microcirculation capillaire entraîne des lésions de nécrose cutanée et, secondairement, une hémolyse des GR peut survenir.

Les AHAI

5. Diagnostic biologique

5.1. Circonstances de découverte



AHAI à AC chauds

Les formes aiguës:

fièvre, diarrhée,
vomissement, urines
foncés, pâleur

Les formes chroniques:

fatigue, céphalées, dyspnée
d'effort, palpitations, douleur
d'angine de poitrine, phlébite
des membres inférieurs,
fièvre inexplicée,
insuffisance cardiaque

Les formes idiopathiques:

Splénomégalie,
hépatomégalie, adénopathies
volumineuses



AHAI à AC froids

Les formes aiguës:

Agitation /prostration, douleurs
abdominales, l'état de choc,
urines foncées, l'ictère discret

Les formes chroniques:

l'acrocyanose, gangrènes des
extrémités, ulcérations,
hémoglobinurie, signes d'anémie



Les AHAI

5.2. Diagnostic positif

➤ Hémogramme

En cas d'AHAI à AC chauds

Anémie normochrome,
macrocytaire et régénérative.

En cas d'AHAI à AC froids

Taux d'Hb normal, GR bas Hte
érroné, TGMH et CCMH érronés

➤ Frottis sanguin

En cas d'AHAI à AC chauds

Anisocytose et une
polychromatophilie

En cas d'AHAI à AC froids

Auto-agglutination des hématies

Les AHAI

➤ *Bilan d'hémolyse*

LDH ↑

Bilirubine ↑

Hp ↓

C4 ↓

Les AHAI

➤ *Examens immuno-hématologiques*

TDA

AHAI à AC chauds	IgG ou IgG+C3d
AHAI à AC froids	C3d
AHAI mixte	IgG+C
HPF	C

TIA

Permet de mettre en évidence les auto-anticorps

Les AHAI

6. Etiologies

Hémopathies clonales/maladies lymphoprolifératives

LLC, **LAL**, lymphome de Hodgkin

Autres tumeurs

Thymome, Kyste dermoïde, carcinomes , ...

Maladies auto-immunes ou inflammatoires

LSE, PR, rectocolite hémorragique, maladie de Biermer, ...

Infections

mononucléose infectieuse, tuberculose, brucellose, bartonellose

Médicaments

ATB, AINS, chimiothérapies, alphas-méthyl-dopa, ...

Déficits immunitaires primitifs

Déficit immunitaire commun variable, ALPS, syndrome IPEX

Divers

Grossesse, Postallogreffe de moelle

Les AHAI

7. Traitement

AHAIC

TRT symptomatique:

Ac folique, transfusion,
ASE

TRT médicamenteux:

Corticothérapie

Rituximab

Immunosupresseurs

TRT chirurgical:

splénectomie

MAF

TRT

symptomatique:
éviction du froid, Ac
folique, transfusion,
ASE.

TRT


médicamenteux:
corticothérapie,
agents alkylants


AHAI à AF


TRT

symptomatique:
éviction du froids

Rappel sur les LAL de l'enfant

 Les LAL sont des proliférations malignes de cellules lymphoïdes bloquées à un stade précoce de différenciation B ou T qui s'accumulent dans la moelle osseuse et/ou des sites extra-médullaires.

 Parmi les leucémies de l'enfant, les LAL sont les plus fréquentes, représentant 80 à 85% des leucémies aiguës.

 Les LAL sont fréquentes chez les garçons, sauf avant l'âge de 1 an où il existe une prépondérance féminine.

 Dans les LAL T, la prédominance masculine est encore plus nette.

Rappel sur les LAL de l'enfant

Physiopathologie



Dans le processus de formation des cellules B et T immunocompétentes, les cellules lymphoïdes sont caractérisées par des réarrangements clonaux des gènes codant pour la synthèse des Ig et ceux pour le TCR.



Des tests cytogénétiques et de génétique moléculaire ont trouvé des anomalies chromosomiques numériques et structurelles clonales dans les blastes lymphoïdes, impliquant généralement les gènes de synthèse des Ig et du TCR.

Rappel sur les LAL de l'enfant



Les modifications génétiques qui surviennent à la suite de réarrangement pathologique des chromosomes entraînent un arrêt de la différenciation des cellules lymphoïdes progénitrices, une prolifération anormale et une expansion clonale. L'expression pathologique des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et dans l'apoptose résulte d'anomalies génétiques ou de dérégulation épigénétique.



L'identification des anomalies chromosomiques par la génétique moléculaire permet de confirmer le diagnostic, d'identifier les facteurs de risque et d'évaluer la maladie résiduelle minimale.

Rappel sur les LAL de l'enfant

Traitement

Traitement d'induction

- Est le premier bloc de chimiothérapie dans le but de réduire la charge tumorale.

Traitement de consolidation

- Dans le but d'éliminer toutes les cellules leucémiques potentiellement restantes après le traitement d'induction.

Traitement d'entretien

- L'objectif est de prévenir la rechute de la maladie après un traitement d'induction et de consolidation post-rémission.
- Il repose sur le 6-MP et le Méthotrexate pour une durée totale de traitement de 2 à 3 ans avec contrôle régulier de l'hémogramme

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Patients



Etude rétrospective (Novembre 2021- Juillet 2023)



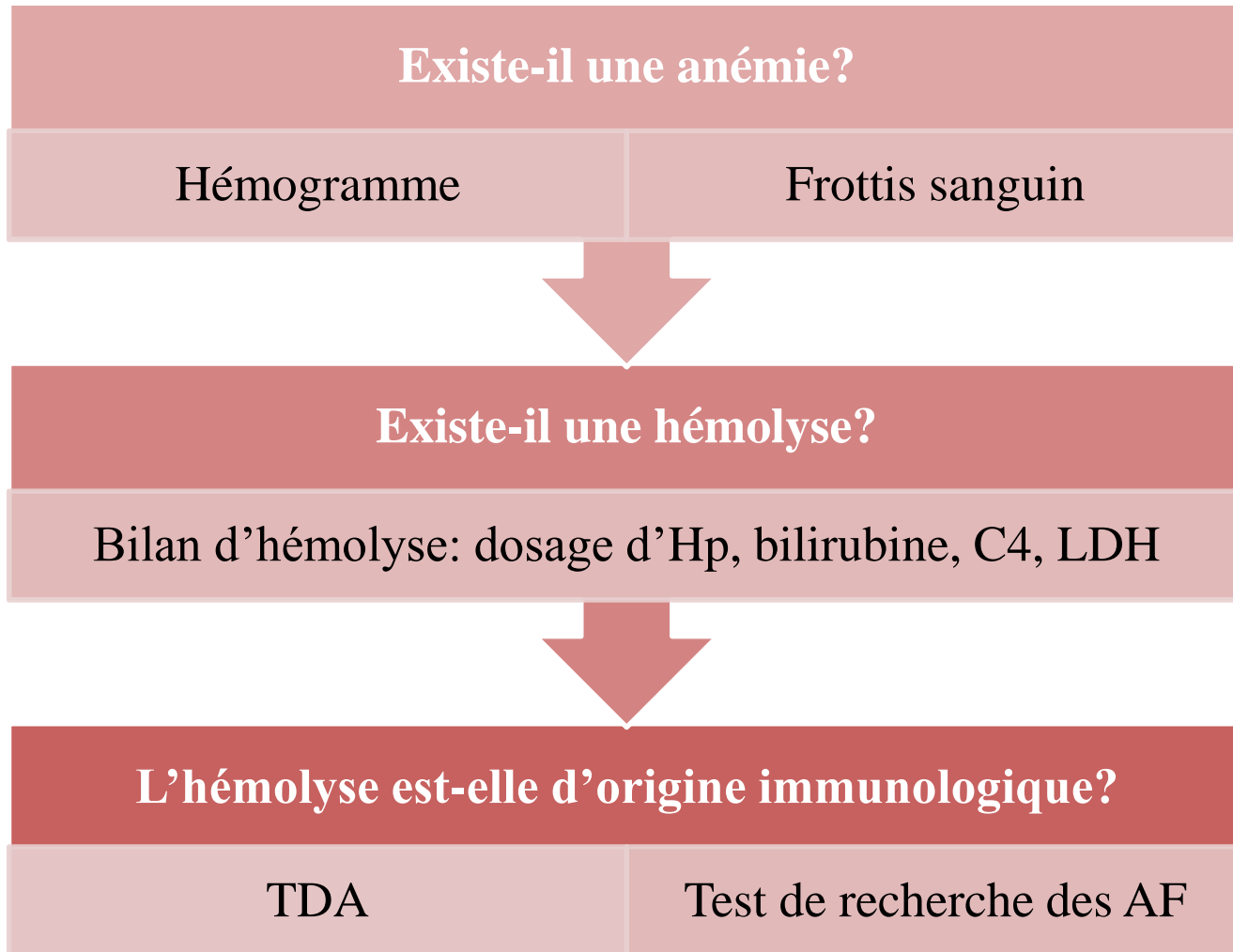
Diagnostic d'une AHAI à AF au laboratoire d'hémobiologie de CHU de Blida Hassiba Ben Bouali chez 2 patients atteints d'une LAL suivis au service d'onco-pédiatrie.



Données clinico-biologiques: registre de laboratoire et dossiers médicaux.

Patients et méthodes

2. Méthodes



Résultats

Cas N°01:

1. Caractéristiques démographiques

Age	15 ans
Sexe	féminin
Maladies associées	LAL BII Syndrome de Down (trisomie 21)
Antécédents infectieux	Infection à Covid-19
Traitement de la LAL	Chimiothérapie (MTX + 6-MP)

Résultats

2. Circonstances de découverte

➤ Hémogramme de contrôle de traitement d'entretien

Paramètres	valeurs
Nombre de GB ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,57
Nombre de GR ($10^6/\mu\text{L}$)	0,26
Taux d'Hb (g/dL)	11,2
Hte (%)	2,7
VGM (fL)	103,8
TCMH (pg)	430,8
CCMH (g/dL)	414,8
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	137
Neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,80
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,41
Monocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,24
Eosinophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,10
Basophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,02
Réticulocytes (%)	3,7

Résultats

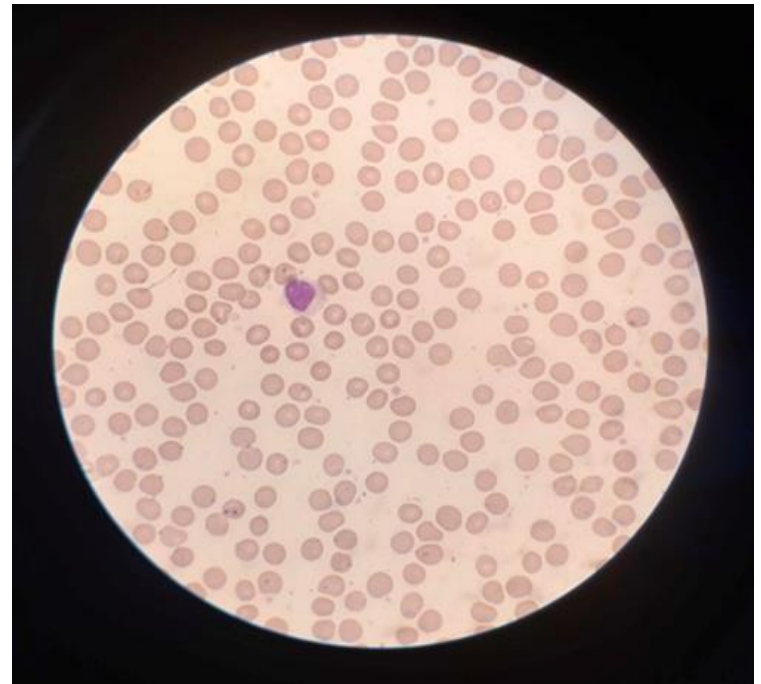
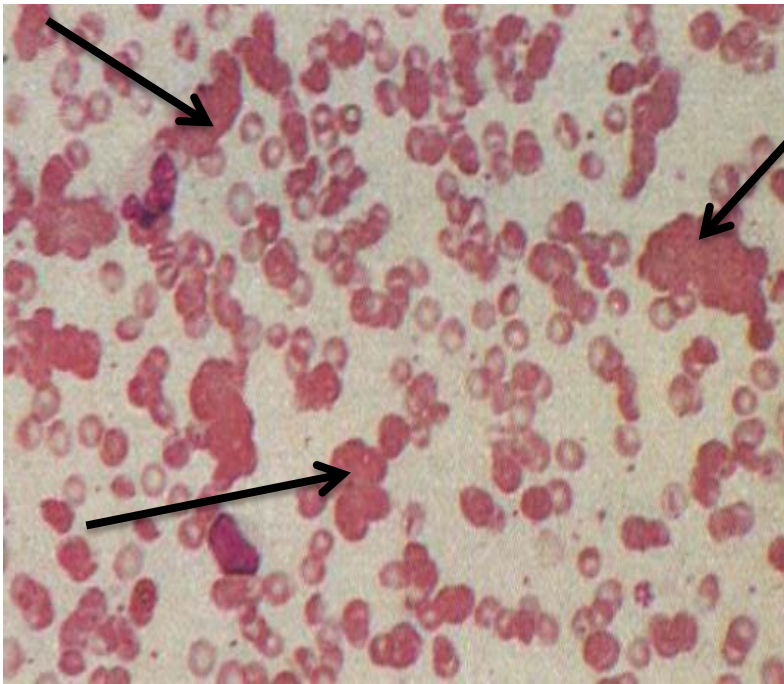
Après une incubation à 37°C:

	A température ambiante	Après un chauffage de 1h à 37°C	Après un chauffage de 2h à 37°C	Après un chauffage de 3h à 37°C
Nombre de GB ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,57	1,7	1,81	1,98
Nombre de GR ($10^6/\mu\text{L}$)	0,26	1,54	2,39	2,57
Taux d'Hb (g/dL)	11,2	11,0	11,1	11,0
Hte (%)	2,7	16,9	25,6	27,6
VGM (fL)	103,8	109,7	107,1	107,4
TCMH (pg)	430,8	71,4	46,4	42,8
CCMH (g/dL)	414,8	65,1	43,4	39,9
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	137	151	171	165
Neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,80	0,90	0,90	1,02
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,41	0,42	0,46	0,49
Monocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,24	0,27	0,30	0,32
Eosinophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,10	0,07	0,10	0,10
Basophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,02	0,04	0,05	0,05
Réticulocytes (%)	3,70	NF	NF	3,70

Résultats

➤ *Frottis sanguin*

Agglutination érythrocytaire



Résultats

3. Diagnostic biologique

➤ Bilan d'hémolyse

Paramètres	Valeurs
Bilirubine	NF
LDH	NF
Hp	<0,02
C4	0,08

➤ TDA

Positif

➤ Test de recherche des AF



Positif de spécificité anti-I

Anti-I=1:64



Résultats

4. *Signes cliniques*

-  Cyanose des extrémités
-  Syndrome grippal

5. *Traitement*

Devant la suspicion d'une infection à mycoplasme comme diagnostic étiologique de l'AF, la patiente a été mise sous le traitement suivant:

Traitement symptomatique	Eviction du froid
Traitement étiologique	Amoxicilline + Ac.clavulanique + macrolide (Josacine)

Résultats

6. Evolution

- 🔥 Rémission en 2 mois.
- 🔥 Disparition de cyanose des extrémités.

Paramètres	Valeurs
Nombre de GB ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4,98
Nombre de GR ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	3,37
Hb (g/dL)	12,2
Hte (%)	36,2
VGM (fL)	107,4
TCMH (pg)	36,2
CCMH (g/dL)	33,7
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	181
Neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2,60
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,86
Monocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,40
Eosinophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,04
Basophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,08

Résultats

Cas n°02

1. Caractéristiques démographique

Age	10 ans
Sexe	Masculin
Maladies associées	LAL T
Traitement de la LAL	Chimiothérapie (MTX+ 6-MP)

Résultats

2. Circonstances de découverte

➤ Hémogramme de contrôle de traitement d'entretien

Paramètres	Valeurs
Nombre de GB ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,30
Nombre de GR ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	0,52
Taux d'Hb (g/dL)	8,8
Hte (%)	5,0
VGM (fL)	96,2
TCMH (pg)	169,2
CCMH (g/dL)	176,0
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	75
Neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,22
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,57
Monocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,46
Eosinophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,04
Basophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,01
Réticulocytes (%)	1,65

Résultats

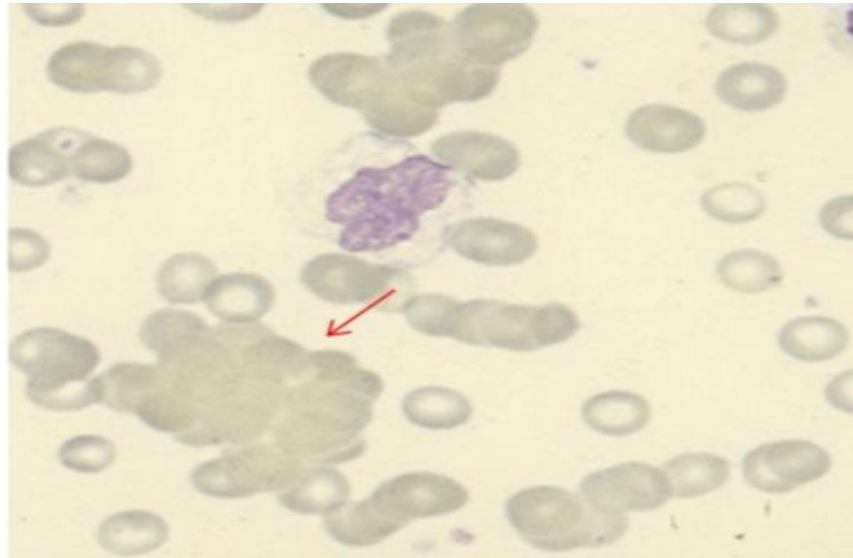
Après incubation à 37°C:

	A température ambiante	Après un chauffage de 1h à 37°C	Après un chauffage de 2h à 37°C	Après un chauffage de 3h à 37°C
Nombre de GB ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,30	1,52	1,52	1,53
Nombre de GR ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	0,52	1,87	2,11	2,28
Taux d'Hb (g/dL)	8,8	8,4	8,4	8,5
Hte (%)	5,0	18,1	19,9	21,2
VGM (fL)	96,2	96,8	94,3	93,0
TCMH (pg)	169,2	44,9	39,8	37,3
CCMH (g/dL)	176,0	46,4	42,2	40,1
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	75	96	87	106
Neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,22	0,25	0,26	0,22
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,57	0,60	0,72	0,69
Monocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,46	0,61	0,49	0,57
Eosinophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,04	0,05	0,03	0,04
Basophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,01	0,01	0,02	0,01
Réticulocytes (%)	1,65	1,67	1,64	NF

Résultats

➤ *Frottis sanguin*

Agglutination érythrocytaire.



Résultats

3. Diagnostic positif

➤ Bilan d'hémolyse

Paramètres	Valeurs
Bilirubine directe (mg/L)	9
LDH (UI/L)	470
Hp	NF
C4	NF

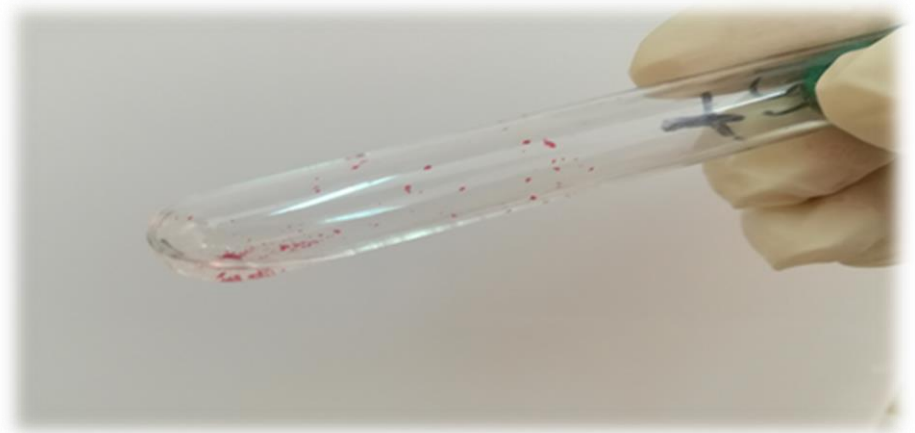
➤ TDA

Positif

➤ Test de recherche des AF

Positif, de spécificité anti-I

Anti-I = 1024



Résultats

4. Signes cliniques

 Ictère

 Urines foncées

5. Traitement

Traitement symptomatique	Eviction du froid
Traitement étiologique	Macrolide (Josacine)

Résultats

6. Evolution

Rémission en 3 semaines.

Paramètres	Valeurs
Nombre de GB ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4,59
Nombre de GR ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4,11
Hb (g/dL)	13,6
Hte (%)	40,8
VGM (fL)	99,3
TCMH (pg)	33,1
CCMH (g/dL)	33,3
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	179
Neutrophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2,30
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,67
Monocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,50
Eosinophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,09
Basophiles ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,03

Discussion

L'AHAI à AF est une entité très rare en pédiatrie, avec une incidence estimée de 0,8 à 1,25 cas / 100 000 enfants

<i>Nazareth Sanchez et al</i> (1994-2014)	Parmi 25 enfants ayant reçu un diagnostic d'AIHA, 1% avaient une AHAI à AF dans une période de 22 ans.
<i>Janani Sankaran, et al</i> (1997-2019)	Dans une série de 35 patients, 4 patients seulement avaient une AHAI à AF dans un intervalle de 20 ans,
Notre étude	2 cas dans 1 an et 8 mois

Discussion

L'association de la LAL à l'AHAI à AF est très rare.

<i>Sohnngen D et al</i>	un cas: un adulte atteint de Leucémie de Burkitt qui a développé une AHAI à AF,
<i>David T. Teachey et al</i>	un cas: une fille âgée de 5 ans atteinte de LAL à précurseur de cellules B
Notre observation	Deux cas: -Le 1 ^{er} s'agit d'une patients agée de 15 ans atteinte d'une LAL BII. -Le 2 ^{ème} s'agit d'un garçon de 10 ans atteint d'une LAL T.

Discussion

Le plus souvent, l'**AHAI** survient chez des patients atteints d'une maladie **active et avancée**, généralement au moment du diagnostic ou de la rechute .

<i>Sohnge D et al</i>	Après la phase d'induction
<i>David T. Teachey et al</i>	Au cours du traitement d'entretien
Notre série	Au cours du traitement d'entretien

Discussion

Généralement, l'AHAI à AF est diagnostiquée devant la présence de signes cliniques.

David T. Teachey et al

- la découverte de l'AHAI à AF été devant la couleur noire des urines et la pâleur

Notre étude

- Découverte fortuite via la perturbation de l'hémogramme de contrôle au cours de traitement d'entretien et l'observation d'une auto-agglutination spontanée des hématies dans le tube de prélèvement.

Discussion

Sur le plan clinique

David T. Teachey et al Pâleur, urines foncées

Notre étude

Cas n°01: acrocyanose

Cas n°02: ictère et urines foncées

Discussion

Les agents infectieux connus pour être associés à l'AHAI.

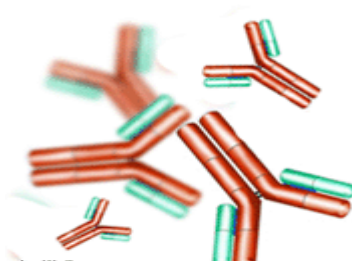
<i>David T. Teachey et al</i>	1 cas d'une fille atteinte de la grippe B
<i>Anne Lisbeth Bohr et al</i>	2 cas d'une hémolyse sévère suite à une infection à Mycoplasme.
<i>Jeremy Jacobs et Quentin Eichbaum</i>	Cas d'une femme qui avait une association de Covid-19 et l'AHAI
<i>Jeremy W Jacobs et Garrett S Booth</i>	une série de 50 patients diagnostiqués avec l'infection par le SARS-CoV-2, parmi lesquels 18 personnes avaient une AHAI à AF
<i>Lazarian et al</i>	7 patients ont déclenché un premier épisode d'AIHA lors d'une infection COVID-19, parmi eux 3 cas qui ont développé des AF
Notre étude	Le patient n°01 avait une infection à Coronavirus puis à Mycoplasme Le patient n°02 avait une infection à <i>M. pneumoniae</i>

Discussion

La similitude entre les motifs antigéniques et les cibles antigéniques des GR



La rencontre entre l'agent pathogène et le système immunitaire



Discussion

Dans de rares cas, l'**AHAI** peut être associée à la prise de **certaines médicaments**.

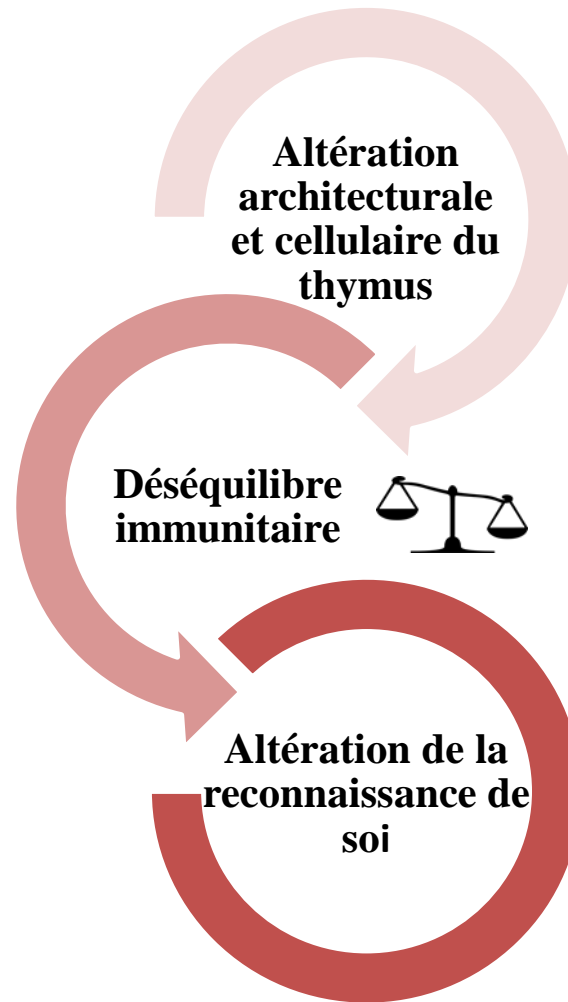
<i>David T. Teachey et al</i>	Une patiente traité avec MTX + 6-MP
K Yoshida et al	Un cas d'une femme de 57 ans qui a développé une AHAI après un traitement hebdomadaire par MTX à faible dose.
Notre observation	Nos patients été sous MTX + 6-MP

Discussion

Les patients atteints de syndrome de Down ont une incidence accrue des maladies auto-immunes

<i>D.Cassimos et al</i>	Un patient âgé de 8 ans, trisomique qui a développé une AHAI à AC chauds.
Notre observation	Le patient n°01 est atteint de trisomie 21

Discussion



Discussion

Sur le plan thérapeutique,

<i>David T. Teachey et al</i>	La patiente été mise sous Prednisone et transfusée par un CG réchauffé.
<i>Nazareth Sanchez et al</i>	83% ont reçu un traitement par corticostéroïdes, 17% traitement de l'infection concomitante et transfusion.
Notre étude	<ul style="list-style-type: none">- Le patient 01 a été mis sous Amoxicilline + acide clavulanique avec un macrolide(Josacine).- Le patient n°02 a été mis sous macrolide seul.

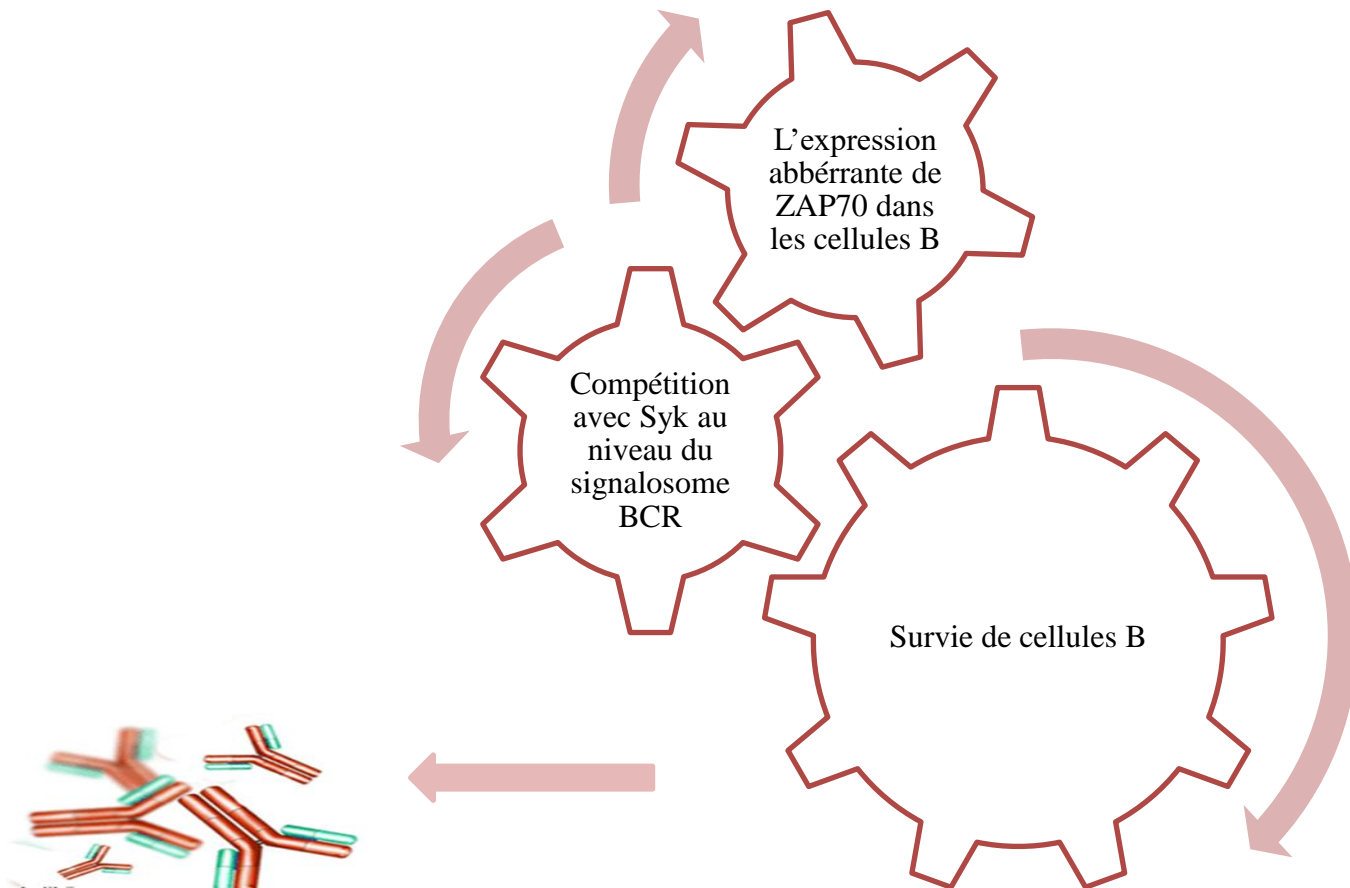
Discussion

Les AHAI aiguës guérissent spontanément en quelques jours au plus tard en 2 ou 3 semaines.

<i>David T. Teachey et al</i>	Disparition des signes 2 semaines après le début de traitement
Notre série	<ul style="list-style-type: none">- Après 2 mois, le patient 01 a bien répondu au traitement, il n'avait plus de cyanose des extrémités.- Trois semaines après le traitement, l'AHAI-AF chez le patient 02 a été marquée par une bonne évolution avec la disparition des signes d'hémolyse.




Discussion

🔑 **Les leucémies aiguës sont rarement responsables d'AHAI**



Conclusion

En conclusion de cette étude:

-  l'AHAI au cours de la LAL est une entité très rare.
-  La relation entre l'AHAI et la LAL est expliquée par la co-expression aberrante de ZAP70 avec Syk.
-  le développement des AF chez nos patients était dû soit au clone tumoral de la LAL soit à l'infection soit au traitement par MTX comme ça peut être dû au syndrome de Down dans le 1^{er} cas.

A detailed microscopic illustration of red blood cells (erythrocytes) in a blood vessel. The cells are shown in various orientations, some appearing as biconcave discs. The background is a deep red color with a fibrous texture, representing the vessel wall and surrounding tissue. A large, white, curved shape on the right side of the image frames the text.

***Merci pour votre
attention***