

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة 8 ماي 1945 قالة  
Université 8 Mai 1945 Guelma  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences Biologiques.  
Spécialité/Option : Immunologie approfondie  
Département : Biologie

---

### Thème : Etude théorique d'une maladie auto-immune : l'anémie hémolytique(AHIA).

---

**Présenté par :**

- Melle. AOUISSI Houriya.
- Melle. SISSAOUI Hakima.
- Melle. MAOUI Safa.

**Devant la commission composée de :**

Président:	Mr ZEB SA R.	Université 8 Mai 45, Guelma.
Examineur :	Mme KHALLEF M.	Université 8 Mai 45, Guelma.
Encadreur :	Mme SANSRI S.	Université 8 Mai 45, Guelma.

**Septembre 2020**

# *Remerciement*

*Je remercie ALLAH en premier lieu de m'avoir éclairé et remercie*

*ALLAH pour Son approbation*

*Et il m'ouvert les portes de la connaissance, et m'a donné la volonté,*

*La force et le courage de développer ce travail.*

*Avec tous mes respects je tiens à remercier Mr ZEBSA R*

*, d'avoir accepté de présider le jury.*

*Mes sincères remerciements Madame KHALLEF M, d'avoir accepté*

*D'examiner ce travail.*

*Mes profonds remerciements s'adressent particulièrement à mon*

*Encadreur Madame SANSRI SORAYA pour avoir accepté de diriger ce*

*Travail, pour son aide, ses encouragements, dans la dernière*

*Minute,... mes sentiments de profonde gratitude.*

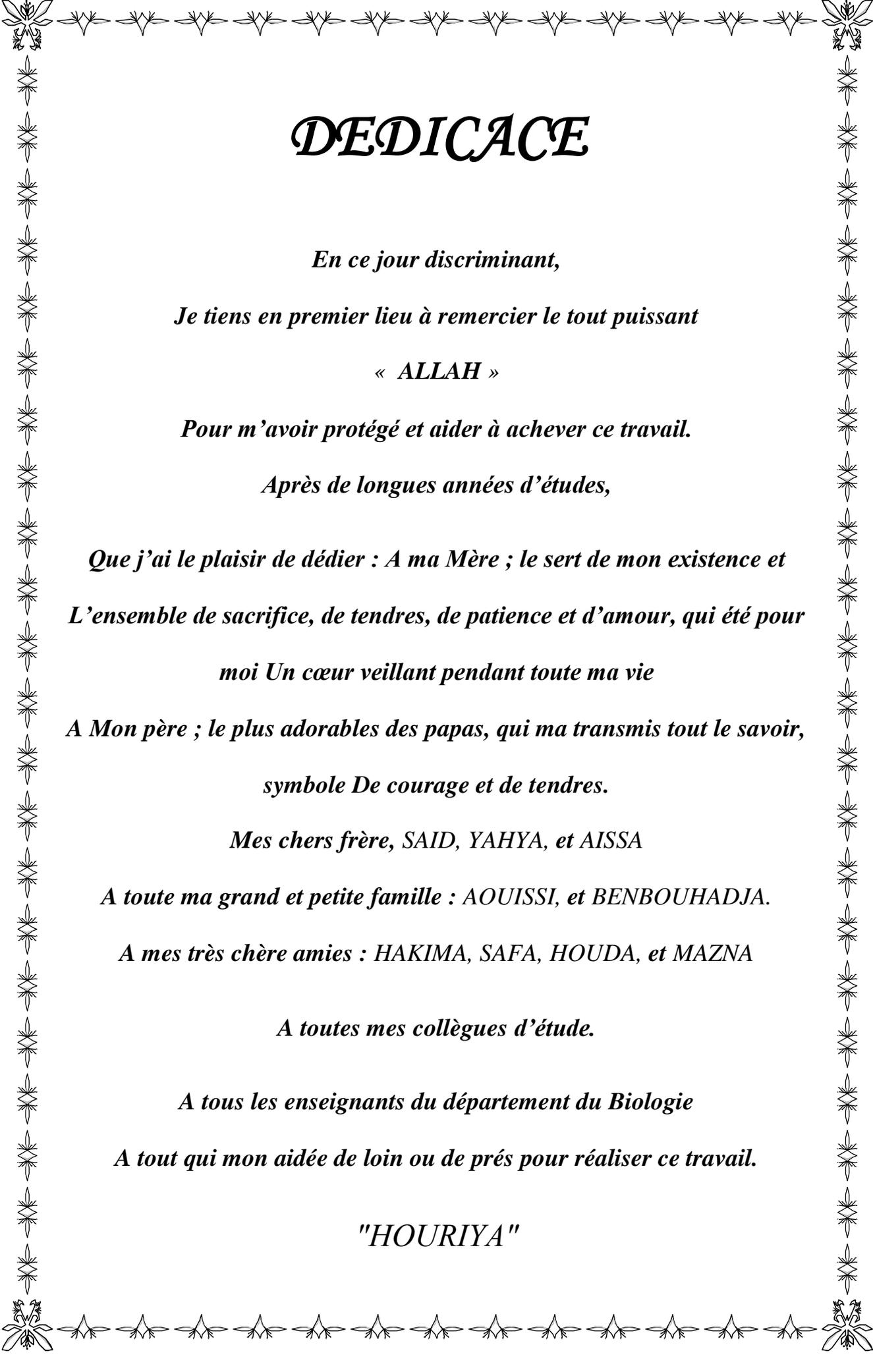
*Sans Oublier de remercier Tous Les Enseignants pour Les*

*Efforts Déployés Durant Les Années De Notre Formation*

*Universitaire...Ainsi Que*

*Toutes Les Personnes Qui Nous Ont Aidés De Près Ou De Loin Pour*

*L'élaboration De Ce Travail.*



# DEDICACE

*En ce jour discriminant,*

*Je tiens en premier lieu à remercier le tout puissant*

*« ALLAH »*

*Pour m'avoir protégé et aider à achever ce travail.*

*Après de longues années d'études,*

*Que j'ai le plaisir de dédier : A ma Mère ; le sert de mon existence et*

*L'ensemble de sacrifice, de tendres, de patience et d'amour, qui été pour*

*moi Un cœur veillant pendant toute ma vie*

*A Mon père ; le plus adorables des papas, qui ma transmis tout le savoir,*

*symbole De courage et de tendres.*

*Mes chers frère, SAID, YAHYA, et AISSA*

*A toute ma grand et petite famille : AOUISSI, et BENBOUHADJA.*

*A mes très chère amies : HAKIMA, SAFA, HOUDA, et MAZNA*

*A toutes mes collègues d'étude.*

*A tous les enseignants du département du Biologie*

*A tout qui mon aidée de loin ou de près pour réaliser ce travail.*

*"HOURIYA"*

# DEDICAC

*Je tiens tout d'abord à remercier ALLAH Le tout puissant et  
miséricordieux. Pour m'avoir protégé et aider à achever ce travail, Après  
de longues années d'études.*

*Je dédie se modeste travail :*

*Aux deux être les plus chers au monde, qui ont souffert nuit et jour, pour  
nous couvrir de leur amour, mes parents :*

*HAFIDE et DJAMILA*

*A ma cristal Sœur NAWEL et son marie RABIH et leur enfants*

*HANI et DINA*

*A mes chères Frères : CHAMSOU*

*BILLEL et sa femme AFAP et son fils YAKIN*

*HAMDI et sa femme FATIMA et leur enfants IYAD et MILAD*

*A mon cher fiancé ALI, qui a toujours été de mon côté et qui m'a chargé  
de terminer ce travail. Et à sa famille*

*A toute ma grand et petite famille : SISSAOUI et OURIDEN*

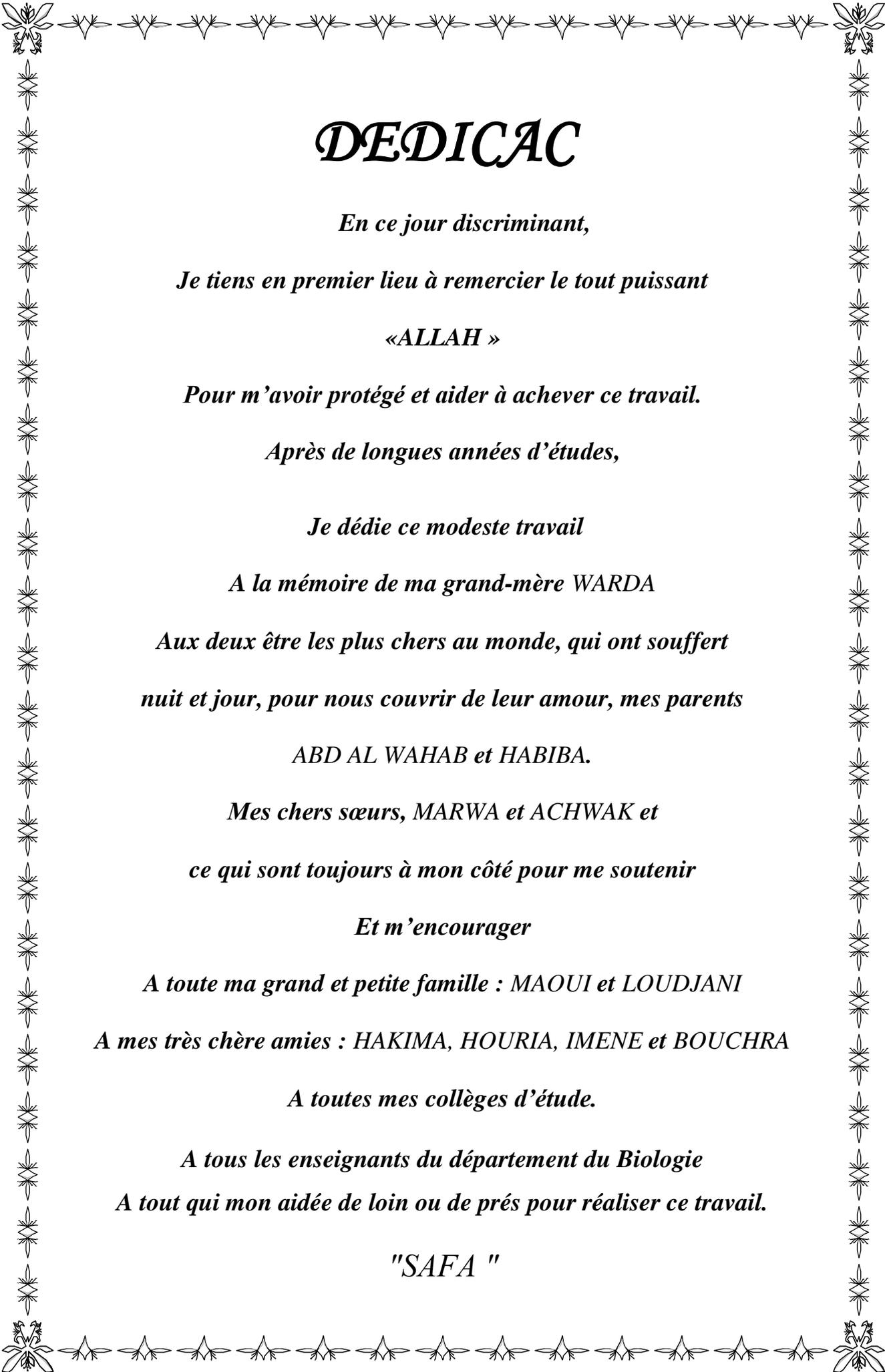
*A mon trinôme, SAFA et HOURIYA*

*A tous mes amis.*

*A tous mes camarades de promotion.*

*A toutes les personnes qui ont une place spéciale dans mon cœur et ma  
vie.*

*"HAKIMA"*



# DEDICAC

*En ce jour discriminant,*

*Je tiens en premier lieu à remercier le tout puissant*

*«ALLAH »*

*Pour m'avoir protégé et aider à achever ce travail.*

*Après de longues années d'études,*

*Je dédie ce modeste travail*

*A la mémoire de ma grand-mère WARDA*

*Aux deux être les plus chers au monde, qui ont souffert  
nuit et jour, pour nous couvrir de leur amour, mes parents*

*ABD AL WAHAB et HABIBA.*

*Mes chers sœurs, MARWA et ACHWAK et  
ce qui sont toujours à mon côté pour me soutenir*

*Et m'encourager*

*A toute ma grand et petite famille : MAOUI et LOUDJANI*

*A mes très chère amies : HAKIMA, HOURIA, IMENE et BOUCHRA*

*A toutes mes collègues d'étude.*

*A tous les enseignants du département du Biologie*

*A tout qui mon aidée de loin ou de près pour réaliser ce travail.*

*"SAFA "*

---

# *Sommaire*

---

# Sommaire

**Remerciement**

**Dédicace**

**Listes des figures et des tableaux**

**Liste des abréviations**

**Introduction .....1**

**Historique..... 3**

## **Chapitre I: Le système immunitaire**

1. Définition du système immunitaire .....	5
2. les éléments du système immunitaire .....	5
2.1. Les cellules immunitaires .....	5
2.1.1. Ligné myéloïde .....	6
2.1.2. Lignée lymphoïde .....	8
2.2. Organes du système immunitaire.....	10
2.3. Les substances solubles.....	11
2.3.1. Cytokines.....	11
2.3.2. Complément.....	12
2.3.3. Immunoglobulines.....	12
3. la réponse immunitaire .....	12
3.1. Réponse immunitaire non spécifique (innée) .....	12
3.2. Réponse immunitaire spécifique .....	13

## **Chapitre II: Les maladies auto-immunes**

1. Définition d'auto-immunité.....	15
2. Auto-immunité physiologique.....	15
3. L'auto-immunité pathologique .....	16
4. Classification des maladies auto immunes.....	17

5. Facteurs favorisant les maladies auto-immunes.....	17
5.1. Facteurs génétiques.....	17
5.2. Facteurs environnementaux.....	18
5.3. Médicaments.....	18

### **Chapitre III: anémies hémolytiques auto-immunes**

1. définition générale.....	21
2. classification d'AIHI .....	21
3. Mécanismes des anémies hémolytiques auto-immunes .....	23
3.1. Auto-anticorps chauds .....	23
a .Cytotoxicité dépendant des autos anticorps .....	24
b .L'adhérence immune aux cellules phagocytaires .....	24
3.2. Physiopathologies des auto-anticorps froids.....	27
3.2. A. La pathogénie des agglutinines froides .....	27
4. les cause d'AIHI.....	28
5. symptomatologie d'AIHI .....	29
5.1. Signes généraux d'anémie.....	29
5.2. Signes hémolytique caractéristiques d'anémie hémolytique.....	30
6. diagnostique d'AIHI .....	30
6.1. Diagnostic clinique.....	30
6.2. Diagnostic biologique.....	31
6.3. Diagnostic immuno-hématologique.....	32
7. Traitement d'anémies hémolytiques auto-immunes.....	35
7.1. Traitement des (AHAI) à auto anticorps «chauds ».....	35
7.1. 1. Traitement de 1ere ligne.....	35
a. La transfusion .....	35
b. La corticothérapie.....	35
7.1. 2.Traitement de 2 éme ligne .....	36

a. La splénectomie.....	36
b. Médicaments cytotoxiques et immunosuppresseurs .....	36
c. Anticorps anti-CD20 (rituximab) .....	37
. Les immunoglobulines par voie intraveineuse .....	37
7.2. Traitement de l'anémie hémolytique auto immune à auto-anticorps froids .....	38
8. suivi.....	38
<b>Conclusion.....</b>	<b>41</b>

## **Résumé**

## **Références bibliographiques**

## **Glossaire**

---

*Liste des figures et des  
tableaux*

---

## Liste des figures

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure .1</b>	Les monocytes	<b>6</b>
<b>Figure .2</b>	Les différentes lignées de cellules polynucléaires	<b>7</b>
<b>Figure .3</b>	Les Mastocytes	<b>8</b>
<b>Figure .4</b>	Différenciation de la lignée myéloïde	<b>8</b>
<b>Figure .5</b>	Les Lymphocytes T	<b>9</b>
<b>Figure .6</b>	Les Lymphocytes B	<b>10</b>
<b>Figure .7</b>	La cellule NK (pour « Natural Killer »)	<b>10</b>
<b>Figure .8</b>	Distribution des tissus lymphoïdes dans l'organe	<b>11</b>
<b>Figure .9</b>	Anticorps chauds	<b>24</b>
<b>Figure .10</b>	Mécanismes de destruction des érythrocytes dans l'anémie hémolytique auto-immune	<b>26</b>
<b>Figure .11</b>	Hémolyse intra-vasculaire	<b>31</b>
<b>Figure .12</b>	Hémolyse extravasculaire	<b>31</b>
<b>Figure .13</b>	Test indirect et direct à l'antiglobuline (TIA et TDA).	<b>33</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableaux</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableaux : 2</b>	Caractéristiques principales des AHAI selon le type de l'auto anticorps	<b>23</b>

---

## *Liste des abréviations*

---

**Ac** : Anticorps.

**ADCC**: Antibody Dependant Cell Mediated Cytotoxicity.

**AF** : Agglutinines «Froides ».

**Ag** : Antigène.

**AHAI** : Anémie Hémolytique Auto-Immune.

**AHAIC** : Anémie Hémolytique Auto-Immune a Anticorps« Chauds ».

**BCR** : Récepteur des Cellules **B**.

**C** : Complément.

**CD**: Classe de Différenciation.

**CD4** : Cluster de Différenciation **4**.

**CD8** : Cluster de Différenciation **8**.

**CIVD** : Coagulation Intravasculaire Disséminée.

**CMH**: Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

**C3a** : Fragment soluble 3 du complément.

**C5a** : Fragment soluble 5 du complément.

**Chaîne H** : Chaîne lourde.

**Chaîne L** : Chaîne Légère.

**Fc** : Fragment Constant des immunoglobulines.

**FcRI, II et III** : Fragment Constant Des Immunoglobulines Récepteur Type **I, II et III**.

**G-CSF**: Granulocyte Colony-Stimulating Factor.

**GR**: Globule Rouge.

**HBDL**: Hémolysine Biphase De Donath-Landsteiner.

**Hb**: Hémoglobine.

**HLA**: Human Leukocyte Antigen.

**Ig** : Immunoglobuline.

**IgA** : Immunoglobuline Alpha.

**IgD** : Immunoglobuline Delta.

**IgE** : Immunoglobuline Epsilon.

**IgG** : Immunoglobuline Gamma.

**IgM**: Immunoglobuline de type M.

**LB** : Lymphocytes B.

**LT** : Lymphocyte T.

**LTC** : Lymphocytes T Cytotoxiques.

**MAF** : Maladie des Agglutinines «Froides ».

**MAI** : Maladie Auto-Immune.

**MALT**: Mucosa Associated Lymphoid Tissue.

**NK**: Natural killer.

**PAF** : Facteur d'Activation Plaquettaire.

**PTI** : Purpura Thrombopénique Immunologique.

**Rh** : Rhésus.

**SI** : Système Immunitaire.

**TCD** : Testes De Coombs Direct.

**TIA** : Teste Indirect à l'Antiglobuline.

**TCR**: Récepteur Lymphocyte T.

**Th1/Th2**: Cellule T Helper.

---

# *Introduction*

---

## Introduction

Tout être vivant est exposé en permanence aux agressions de plusieurs microorganismes pathogènes (bactéries, virus, parasites, etc.). L'individu est alors appelé à se défendre face à ses intrus afin de conserver l'intégrité de son organisme. Cependant, ces agresseurs potentiels présents dans l'environnement sont très nombreux et diversifiés, et leurs cycles de multiplication sont souvent rapides [1]. C'est pourquoi, la défense de l'hôte doit être multiple, efficace et adaptée à chaque agresseur particulier, qualitativement et quantitativement. Une telle défense ne peut être assurée que si l'individu possède un système immunitaire capable de distinguer ses propres constituants de ceux des agents étrangers et de générer des cellules compétentes qui apprennent à réagir rapidement contre ces intrus pour les neutraliser [2].

Cela repose sur l'existence de plusieurs lignes de défense, allant des plus rudimentaires (barrières physiques ou chimiques comme la peau) aux plus raffinées (défenses cellulaires comme les lymphocytes), en associant trois groupes de gènes : les premiers dirigent la synthèse des différents récepteurs spécifiques dirigés contre les différentes substances étrangères ; les seconds contrôlent la synthèse des molécules constituant le complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA chez l'homme) ; les derniers sont impliqués dans la synthèse de facteurs d'activation, de croissance et de différenciation des cellules du système immunitaire (Interleukine, Cytokines, Monokines)[3].

L'auto-immunité se définit comme la rupture de la tolérance aux antigènes du soi et se traduit par une stimulation (anormale) du système immunitaire par des auto-antigènes ou par l'induction d'une réponse à l'encontre des auto-antigènes.

Des mécanismes complexes entrent en jeu pour établir la tolérance vis-à-vis des constituants du soi au cours du développement des cellules lymphoïdes, cependant tout mécanisme physiologique comporte un risque d'erreurs et les mécanismes de reconnaissance du soi ne font pas exception à cette règle. C'est pourquoi, tous les individus possèdent des cellules immunitaires auto-réactives même si tous ne développent pas obligatoirement de maladie auto-immune [4].

Les maladies auto-immunes touchent 5% de la population et constitue la troisième cause de mortalité dans les pays développés [5].

Les cytopénies auto-immunes chroniques constituent un groupe de maladies hématologiques dont le point commun est la diminution d'une ou de plusieurs catégories d'éléments figurés du sang (globules blancs, globules rouges et/ou plaquettes) par un mécanisme en partie lié à la présence d'auto-anticorps entraînant la diminution de leur durée de vie dans le sang périphérique.

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) se caractérise par une diminution de la durée de vie des hématies (définissant l'hémolyse) liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes de la membrane érythrocytaire entraînant leur destruction accélérée [6].

Enfin, une meilleure compréhension de leur physiopathologie a permis des progrès considérables dans la thérapeutique des plus graves d'entre elles.

Les objectifs de ce travail sont :

- ✓ d'expliquer, à travers le premier chapitre, les notions fondamentales concernant le système immunitaire et ces principaux composants.
- ✓ Dans le second chapitre, nous avons essayé en premier lieu de présenter et définir certains concepts relatifs à l'auto-immunité et l'ensemble des mécanismes physiologiques nécessaires au développement et à l'expression des maladies auto-immunes.
- ✓ Le troisième et dernier chapitre, dans lequel nous sommes profondément impliqués, est le cas de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) la plus importante de ces maladies et une conclusion clôturant le mémoire.

## 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. En 1938, Dameshek et Schwartz énoncent le postulat surprenant de la responsabilité probable d'hémolysines anormales dans le déclenchement des anémies hémolytiques acquises aiguës. Mais l'incapacité de démontrer la présence de ces hémolysines, faute de techniques adéquates, suscite la réserve sinon le scepticisme de leurs contemporains. La découverte du test à l'anti-globuline et l'application de ce test aux malades atteints d'anémie hémolytique vont définitivement leur donner raison en démontrant le rôle des anticorps (AC) dans la physiopathologie de la maladie. La présence d'AC « incomplets » fixés sur les globules rouges (GR) devient alors le signe pathognomonique de l'AHAI. Cependant, la notion d'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 l'extension des connaissances se développe ensuite au fur et à mesure de l'évolution des techniques. Du point de vue thérapeutique, l'avènement de la corticothérapie a complètement changé l'évolution de la maladie. L'effet bénéfique de la splénectomie était déjà connu depuis longtemps, mais les complications septiques, parfois fulminantes après la splénectomie, la rendaient redoutable. Les immunosuppresseurs sont venus par la suite compléter la panoplie des traitements. Il existe, depuis 30 ans, une certaine stagnation dans l'élaboration de nouvelles modalités thérapeutiques [7].

---

*Chapitre I. Le système  
immunitaire*

---

## Le système immunitaire

### 1. Définition

Le système immunitaire (SI) est un système de défense qui nous protège des différents pathogènes .il est composé d'une multitude de cellules et de molécules composant un réseau dynamique capable de reconnaître spécifiquement et d'éliminer un grand nombre de micro-organismes étrangers [8].

Afin de protéger efficacement l'individu contre une maladie, le système immunitaire doit assurer quatre fonctions principales. La première est la **reconnaissance immunologique** : l'infection doit être détectée. Cette tâche revient aux globules blancs du système immunitaire inné, qui réagissent de manière immédiate, et aux lymphocytes du système immunitaire adaptatif. La deuxième mission est de contenir l'infection et, si possible, l'éliminer complètement, elle requiert l'intervention des **fonctions immunitaire effectrices** comme les protéines sériques du complément, les anticorps et la capacité destructrice des lymphocytes et des autres globules blancs. En même temps, la réponse immunitaire doit rester sous contrôle afin qu'elle ne cause pas de dommage au corps lui-même. **La régulation immunitaire**, ou la capacité du système immunitaire de se contrôler, est donc une caractéristique importante des réponses immunitaires. Un défaut dans une telle régulation est responsable d'affections comme l'allergie et les maladies auto immunes. La quatrième fonction est de protéger l'individu contre une réinfection par le même pathogène. Une propriété unique du système immunitaire adaptatif est sa capacité de générer une **mémoire immunologique**, si bien qu'une personne ayant été exposée une seule fois à un agent infectieux réagira de manière immédiate et plus puissamment lors d'un contact ultérieur avec ce pathogène, envers lequel elle disposera dorénavant d'une immunité protectrice [9].

### 2. Eléments du système immunitaire

#### 2.1. Cellules immunitaires

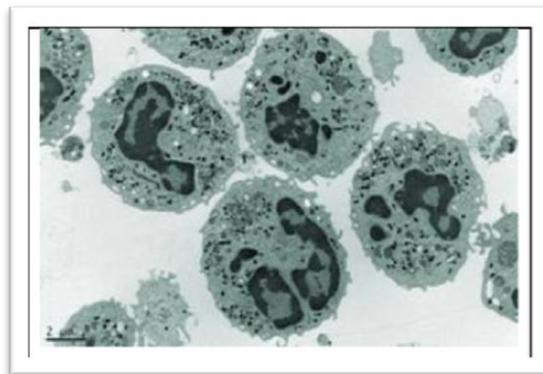
Le système immunitaire est constitué de cellules différentes, réparties dans tout le corps. Toutes ces cellules dérivent originellement d'un même progéniteur « la cellule souche hématopoïétique » au cours d'un processus appelé hématopoïèse, donnant naissance à des cellules progénitrices lymphoïdes et des cellules progénitrices myéloïde.

### 2.1.1. Lignée myéloïde

Cette ligne myéloïde issue du progéniteur myéloïde commun, fournit la majorité des cellules du SI inné. Elle comprend elle-même trois grandes lignées leucocytaires (**figure 4**) : la lignée monocyttaire, la lignée granulocytaire et les mastocytes [10].

#### a. Cellules monocytaires

Les monocytes ne représentent qu'un faible pourcentage (5% des leucocytes). Quand il pénètre dans un tissu, (**figure 1**) un monocyte subit des modifications morphologiques et fonctionnelles qui le transforment en une autre cellule, le macrophage [11].



**Figure 1** : Les monocytes [1].

#### b. Lignée granulocytaire

Concernant les polynucléaires (**figure 2**), Il en existe trois catégories :

##### ✓ **Neutrophiles**

Ils représentent environ 65 % de l'ensemble des leucocytes du sang, et 99 % des granulocytes. Les neutrophiles ne résident pas dans les tissus sains mais migrent rapidement vers les foyers de la lésion tissulaire, ils se trouvent ainsi sur la première ligne de la défense innée où ils exercent leur activité phagocytaire et microbicide [11].

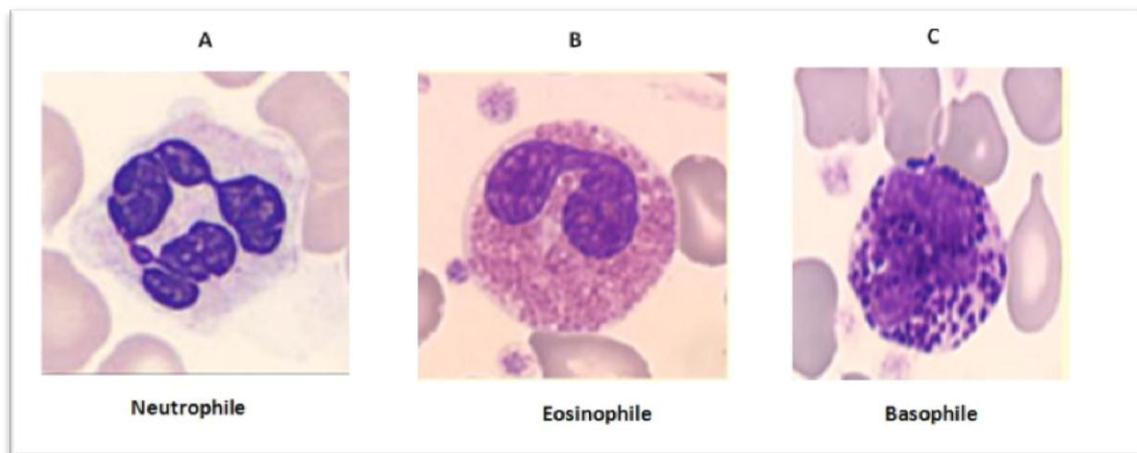
##### ✓ **Basophiles**

Sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on

trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, augmentant la réaction inflammatoire et facilitant la diapédèse [12].

### ✓ Éosinophiles

De 2–5 % des leucocytes. Leurs granules contiennent un « noyau cristalloïde » constitué d'une protéine basique et qui peut être libéré par exocytose, causant ainsi des dommages aux agents pathogènes, en particulier les parasites. Les granules contiennent aussi de l'histamine et de l'aryl-sulfatase qui régulent négativement les réactions inflammatoires [13].



**Figure 2** : Les différentes lignées de cellules polynucléaires [2].

### c. Mastocytes

Sont présents dans la plupart des tissus bordant les vaisseaux sanguins. Ils contiennent de nombreux granules chargés de médiateurs de l'inflammation comme l'histamine et Facteur d'Activation Plaquettaire (PAF). Ces granules sont délivrés sous l'influence du (C3a) ou (C5a), ou par l'agrégation d'anticorps de classe (IgE) liés à leur récepteur de haute affinité pour l'IgE (**figure 3**). La stimulation de ces cellules induit la production de prostaglandines et de leucotriènes. Il y a deux types de mastocytes dont on pense qu'ils dérivent d'un précurseur commun : les mastocytes des tissus conjonctifs et les mastocytes associées aux muqueuses [13].

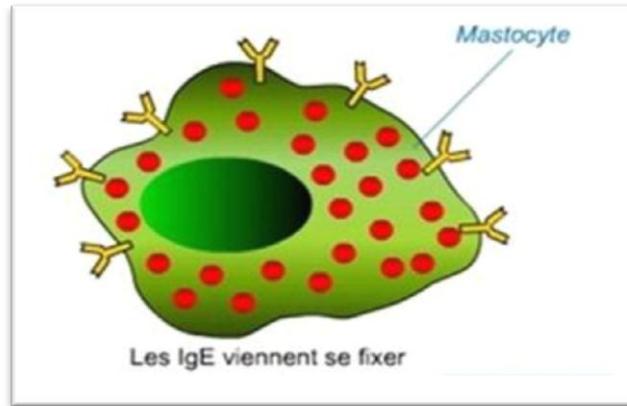


Figure 3: Les Mastocytes [3].

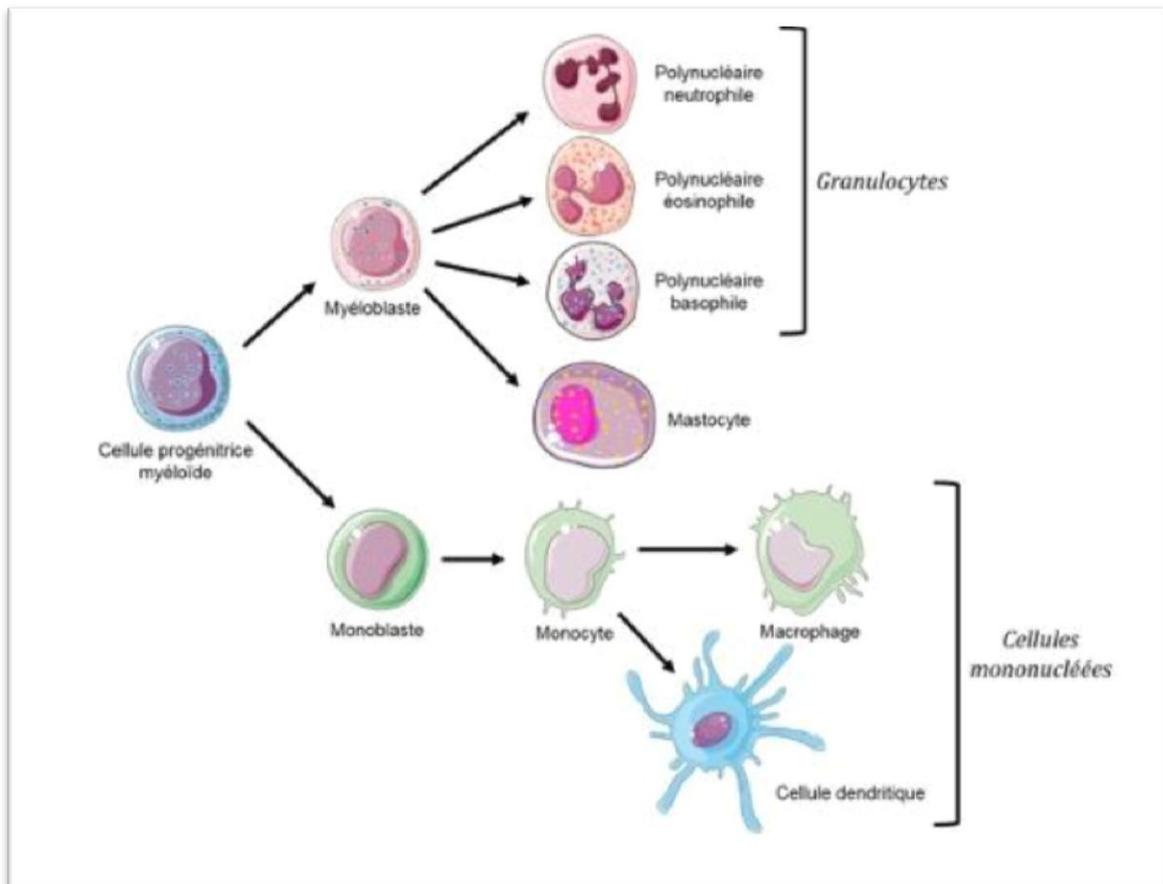


Figure 4 : Différenciation de la lignée myéloïde [14].

### 2.1.2. Lignée lymphoïde

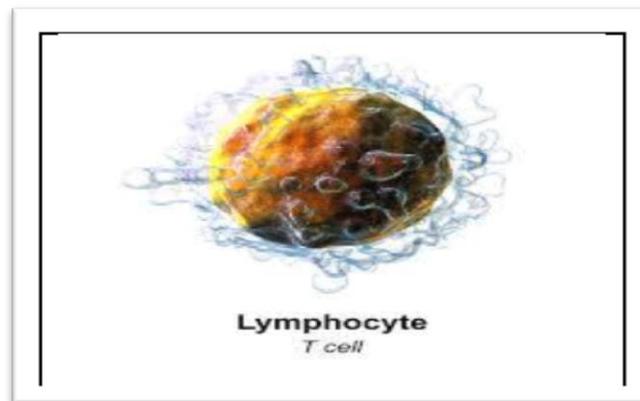
Le deuxième type cellulaire englobe les cellules lymphoïdes qui constituent 25% des globules blancs, et qui jouent un rôle vital dans le système de défense immunitaire de

l'organisme. Ce type cellulaire se subdivise en trois catégories cellulaires dont les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules Natural killer(NK).

### a. Lymphocytes T

Les cellules T sont des lymphocytes qui se différencient dans le thymus. Cet organe est colonisé par des cellules souches lymphoïdes provenant de la moelle pendant le développement embryonnaire. Ces cellules expriment ensuite leur récepteur pour l'antigène (TcR) et se différencient en deux sous-populations principales que l'on retrouve à la périphérie, l'une portant le marqueur (CD4), (**figure 5**) l'autre portant le marqueur (CD8) [13].

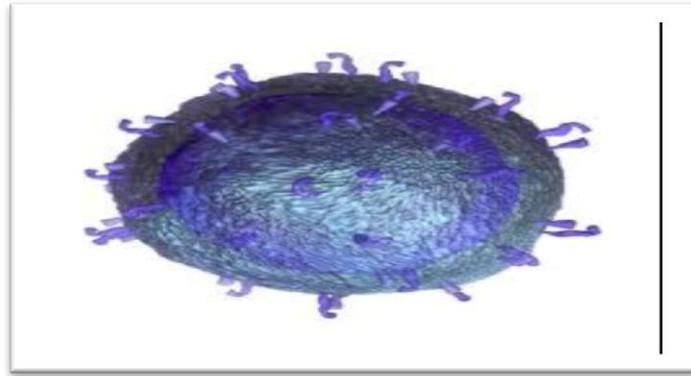
Les cellules T ont plusieurs fonctions :1) assister les cellules B dans leur réponse anticorps ;2) reconnaître et détruire les cellules infectées par les virus ;3) activer les phagocytes pour qu'ils détruisent les pathogènes internalisés ; et 4) contrôler le niveau et la qualité de la réponse immune [13].



**Figure 5** : Lymphocyte T [4].

### b. Lymphocytes B

Ils naissent et atteignent leurs maturations au niveau de la moelle osseuse. Ils sont responsables de l'immunité humorale par la production des anticorps après différenciation en plasmocytes et des cellules mémoires, et pour cela les macrophages doivent leur présenter des fragments d'antigène. Chaque Lymphocytes B (LB) mature porte à sa surface des immunoglobulines pour un antigène (BCR) [13].



**Figure 6** : Les Lymphocytes B [5].

### c. Cellules NK

Sont des cellules capables de détruire une grande variété de cellules cibles, soit infectées par un virus, soit transformées, en particulier des cellules qui expriment peu ou pas de molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I, ou des molécules du CMH allogéniques. Elles reconnaissent par les cellules Lymphocytes T Cytotoxiques (LTC) en diminuant l'expression des molécules du CMH. Les cellules NK tuent leurs cibles en utilisant des mécanismes similaires à ceux utilisés par les cellules T cytotoxiques [13].



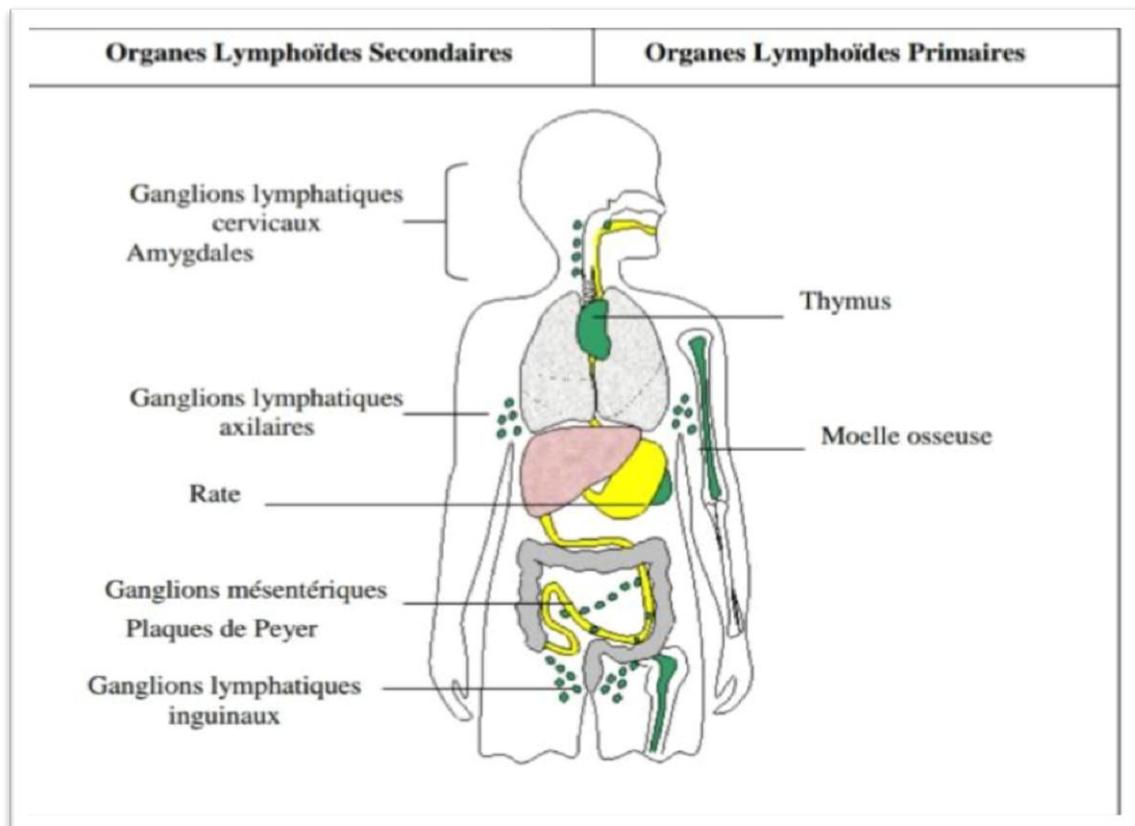
**Figure 7** : La cellule NK (pour « Natural Killer ») [6].

## 2.2. Organes du système immunitaire

Les organes et tissus lymphoïdes correspondent au lieu de résidence des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire. Ils se distinguent en deux groupes :

**2.2.1. Les organes lymphoïdes primaires :** ont la capacité de produire, et/ou de provoquer la prolifération et la maturation des lymphocytes. Ils correspondent à la moelle osseuse et au thymus.

**2.2.2. Les organes lymphoïdes secondaires :** sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative, autrement dit l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoires. **(Figure8)** Parmi eux on compte les ganglions lymphatiques, la rate et les Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) comprenant les amygdales et Les plaques de Peyer [12].



**Figure 8 :** Distribution des tissus lymphoïdes dans l'organisme [15].

## 2.3. Substances solubles

### 2.3.1. Cytokines

Les cytokines, produites par les leucocytes et dans certains cas par d'autres types cellulaires, sont des éléments très importants dans le contrôle de la réponse immune. Elles modulent la différenciation et la multiplication des cellules souches

hématopoïétiques ainsi que l'activation des lymphocytes et des phagocytes. Elles contrôlent la balance entre les réponses humorales et cellulaires. D'autres cytokines peuvent intervenir dans l'inflammation ou encore avoir une fonction de cytotoxines [13].

### 2.3.2. Complément

Il intervient dans l'inflammation, dans l'opsonisation des particules antigéniques et dans la destruction des pathogènes. Ce système est constitué de 25 protéines qui peuvent être activé selon 3 voies < voie classique >, < voie alterne >, < voie de léctine > [13].

### 2.3.3. Immunoglobulines

Sont des glycoprotéines qui se fixent aux antigènes avec une grande affinité et une grande spécificité. Ils sont produits par les plasmocytes. Les anticorps sont composés de deux paires identiques de chaînes légères (L) et lourdes (H). Chez l'homme, il existe 5 isotopes (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) [1].

## 3. Réponse immunitaire

La réponse immunitaire est constituée de l'interaction de grands nombres de cellules et de facteurs solubles, qui proviennent de la réponse adaptative et innée [13].

L'organisme résiste aux pathogènes de deux manières : par la réponse immunitaire innée (ou immunité naturelle) et par la réponse immunitaire adaptative (ou immunité acquise). Les mécanismes de l'immunité innée sont les premiers à être mis en jeu toujours présents, ils peuvent être mobilisés rapidement sans toutefois être capables d'éliminer à chaque fois l'infection. Ainsi, la réponse immunitaire innée contient l'infection, en attendant la mobilisation et la contribution plus puissante de la réponse immunitaire adaptative [11].

### 3.1. Réponse immunitaire non spécifique (innée)

L'immunité innée représente la première ligne de défense de l'organisme contre les attaques des agents infectieux. Elle reconnaît les molécules du non soi et agit de manière indépendante de la nature précise de l'antigène, ce qui lui confère une certaine polyvalence [16].

La peau et sa couverture "ride, le système du complément, les systèmes enzymatiques antimicrobiens et les médiateurs non spécifiques tels que les interférons et les interleukines font partie de ces stratégies. Concernant les défenses cellulaires, le système des monocytes/macrophages et des cellules NK « Natural Killer » sont à considérer, avec une position entre les mécanismes spécifiques et non spécifiques des cellules NK.

La réaction inflammatoire est un mécanisme défensif non spécifique important qui, par une concertation de composants cellulaires et solubles, facilite une concentration des forces défensives en réponse aux événements. Initialement, le relargage de médiateurs dilate les vaisseaux sanguins et augmente la perméabilité des parois capillaires. Ensuite, les granulocytes envahissent le foyer avant que les macrophages prennent le relais. Les granulocytes représentent le premier front défensif qui élimine une grande partie des agents intrus. Les agents pathogènes restants et les résidus de cette première réaction sont finalement phagocytés par les macrophages [17].

### 3.2. Réponse immunitaire spécifique

La réponse immunitaire innée n'est pas toujours efficace contre certains agents pathogènes plus dangereux, qui peuvent franchir rapidement les premières lignes de défense antibactérienne et envahissent les tissus et parfois les cellules. Dans ce cas, lorsque l'infection se poursuit, une évolution vers une défense plus spécifique est alors requise : c'est l'activation de l'immunité adaptative (ou acquise) à travers la présentation antigénique par les cellules présentatrices d'antigènes par exemple les de défense de l'immunité innée [2].

Ce type d'immunité, spécifique de l'agent infectieux, fait appel à des médiateurs cellulaires particuliers : les LT et LB (lymphocytes B), capables de développer des réactions plus adaptées à la nature du pathogène. Cette immunité est donc spécifique de l'agent infectieux. Elle nécessite une reconnaissance préalable de celui-ci et induit une phase de latence lors de la réponse "primaire", c'est-à-dire de la première rencontre avec l'antigène [18]. De plus, l'immunité adaptative va permettre de conserver cet antigène en mémoire grâce à la persistance de lymphocytes spécifiques de celui-ci après son élimination. Une infection ultérieure entraînera alors une réponse plus rapide et plus intense, appelée réaction "anamnésique" ou réponse "secondaire" [19].

---

*Chapitre II. Les maladies  
auto-immunitaire*

---

## 1. Définition d'auto-immunité

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis à vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune. Donc, les maladies auto-immunes surviennent quand le système immunitaire perd sa capacité de distinguer le soi du non soi [4].

## 2. L'auto-immunité physiologique

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Cette reconnaissance s'effectue via des récepteurs spécifiques appartenant aux cellules de l'immunité. Certains de ces récepteurs sont capables de répondre à des molécules identiques à celle du soi. L'organisme présente donc un système de double régulation. Il permet de neutraliser les éléments auto-réactifs, qu'il soit des clones cellulaires ou des auto-anticorps, ainsi que de neutraliser les antigènes du non soi. Il permet également de tolérer nos propres cellules, il s'agit d'un phénomène naturel qui correspond à une tolérance constante de la part du système immunitaire [20,21].

Il existe trois types de tolérance:

•**La tolérance centrale** : dès le stade embryonnaire, il s'effectue une éducation des LT et des lymphocytes B (LB), respectivement dans le thymus et dans la moelle osseuse. Cela permet une sélection négative ou positive, éliminant ainsi les clones auto-réactifs.

•**La tolérance périphérique** : elle est définie par la présence d'une éducation à la maturation des lymphocytes tout au long de la vie. Les clones auto-agressifs seront soit détruits par apoptose, soit inactivés par anergie clonale (c'est à dire paralysie sans destruction) [22,21].

•**L'immuno-régulation** : elle fait intervenir des cellules T immuno-régulatrices qui viennent s'opposer à la différenciation des LT. La nature précise des cellules T régulatrices, habituellement CD4+, et surtout leur mode d'action, restent incertains. Les cytokines produites par ces cellules pourraient jouer un rôle majeur, notamment les

cytokines Cellule T Helper (Th1) vis-à-vis des réactions cellulaires et les cytokines Cellule T Helper (Th2) vis-à-vis de la production des anticorps. Mais la réalité de l'intervention des cytokines en général, et de ces cytokines Th1 et Th2 en particulier, reste hypothétique dans beaucoup de modèles [23,24].

Parmi les cellules de l'immunité, les lymphocytes B caractérisés d'auto-réactifs, produisent des auto-anticorps dits naturels à taux faible, poly spécifiques et non pathogènes. Le siège des LB se trouve dans les organes lymphoïdes et la moelle. La présence d'auto-anticorps est donc un phénomène normal chez un sujet sain. Le taux est ainsi un élément indispensable pour distinguer l'aspect physiologique du pathologique [25].

Il existe de la même façon des lymphocytes T auto-réactifs cytotoxiques, producteurs de cytokines, de faible activité. Le siège des LT se situe dans le thymus [23].

### 3. L'auto-immunité pathologique

Elle correspond à la perte de la tolérance du soi [25]. Le système de régulation de l'auto-immunité physiologique peut être défaillant. Par conséquent, il peut entraîner une immunodéficience (favorisant des cancers et des infections), ou une hyperactivité (favorisant des maladies auto-immunes et allergies). Il peut ainsi apparaître une auto-immunité pathologique, auto-agressive. Cela peut donc être le point de départ d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B auto agressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T auto agressifs de forte affinité. Ces maladies auto-immunes dépendent de facteurs immunogénétiques et de facteurs environnementaux [26,27]. Il en découle des mécanismes lésionnels multiples :

- Les LT 8 cytotoxiques peuvent induire des lésions cellulaires (exocytose de molécules cytotoxiques, induction d'apoptose de cellules cibles...).
- Les auto-anticorps peuvent être à l'origine de lyse cellulaire, de dépôts de complexes immuns. Ils peuvent également interférer avec des récepteurs cellulaires et différentes structures cellulaires [23].

## 4. Classification des maladies auto-immunes

Il est habituel de classer la maladie auto-immune en deux groupes principaux.

### 4.1. Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes

Sont caractérisées par des lésions immunitaires dirigées à un tissu secondaires à une réaction immunitaire dirigée contre des autos antigènes dont la distribution est limitée à ce tissu. En à des exemples sont :

- Diabète de type 1.
- Thyroïdite auto-immune.
- Hépatopathies auto-immunes.
- Myasthénie.
- Maladies bulleuses auto-immunes.
- Vitiligo.
- Uvéïte auto-immune.
- Rétinite auto-immune.
- Cytopénies auto-immunes.
- Anémie hémolytique auto-immune.

### 4.2. Les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes

Sont caractérisées par des lésions concernant plusieurs organes secondaires à une réaction auto-immune dirigée contre des autos antigènes de distribution ubiquitaire par exemple :

- Lupus systémique.
- Syndrome de Gougeront-Sjögren.
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Sclérodermie.

- Poly myosite et dermato-poly myosite.
- Connectivite mixte.
- Vascularité primitive.
- Poly chondrite atrophiant [28].

## 5. Facteurs favorisant les maladies auto-immunes

### 5.1. Facteurs génétiques

La conjonction de certains facteurs d'environnement et de certains gènes rend le développement de la maladie possible, sans qu'il y ait pour autant de dysfonctionnement au niveau génétique sans anomalie de gène : on transmet un facteur de risque, pas une maladie. L'association entre certains génotypes du CMH et certaines Maladie Auto -Immune (MAI) n'est pas fortuite, puisque la réponse auto-immune met en jeu des LT auto-réactifs dont le récepteur pour l'Ag reconnaît des peptides complexés aux molécules de CMH. L'association HLA-MAI peut s'expliquer simplement par l'aptitude particulière de certains allèles HLA à présenter certains auto-Antigène (Ag) aux LT [29].

Plusieurs gènes peuvent intervenir dans la prédisposition à la MAI. Parmi ces facteurs, on peut citer les gènes du complément, des récepteurs aux Fragment Constant des immunoglobulines (Fc) des Ig, des récepteurs de mort cellulaire, des cytokines, des récepteurs de l'immunité innée ou les gènes codant les enzymes de synthèse des hormones stéroïdiennes [29].

### 5.2. Facteurs environnementaux

L'implication de facteurs environnementaux dans la survenue des MAI est suspectée sur la constatation que l'incidence des MAI n'est pas la même chez les jumeaux monozygotes et est dépendante de la localisation géographique des malades et de leur mode de vie. Le rôle d'agents infectieux a été suspecté en particulier sur des différences de profils sérologiques entre malades et témoins (c'est le cas dans l'association sclérose en plaques et virus d'Epstein -Barr), et sur la détection du génome de différents virus au sein des lésions [29].

### 5.3. Médicaments

Les statines sont largement prescrites pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires en raison de l'athérosclérose, et on estime que plus de 25 millions de patients dans le monde prennent ces médicaments. Toutefois, les données récentes sur le suivi à long terme des patients qui présentent des statines pendant une longue période suggèrent que la prolongation de la période d'exposition aux statines peut déclencher des réactions auto-immunes, comme le lupus érythémateux systémique, le lupus érythémateux sous-cutané, dermatomyosite et polymyosite [30].

Les statines sont des agents pro-apoptotiques puissants qui augmenteraient l'apoptose cellulaire et libèrent l'antigène nucléaire dans la circulation. Cela induit la production d'auto AC pathogènes [31]. De plus, le rôle des statines dans l'induction d'une réponse de stress réticulaire endoplasmique avec une régulation excessive associée des principales expressions complexes histocompatibilité-1 et de la présentation par les fibres musculaires a également été signalé [32].

---

*Chapitre III. Anémies  
hémolytiques auto-immunes*

---

## Anémies hémolytiques auto-immunes

### 1. définition générale

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une maladie du sang qui se traduit par une baisse anormale du nombre de globules rouges (aussi appelés hématies) et du taux d'hémoglobine, ce qu'on appelle une anémie. Chez les personnes atteintes d'AHAI, la durée de vie des globules rouges en circulation, qui est normalement de 120 jours, est nettement diminuée. La destruction accélérée des globules rouges (hémolyse) [33]. Le responsable de ce phénomène est un anticorps. Les anticorps sont des éléments essentiels de l'immunité (ou système immunitaire) pour lutter contre les infections. Normalement, ils agissent contre les agents extérieurs (virus, bactéries, etc.). Dans le cas présent, l'un de ces anticorps s'attaque aux globules rouges.

Les causes précises de la survenue de cette hémolyse auto-immune ne sont pas connues chez la plupart des patients qui sont atteints d'AHAI. Dans des rares cas, cette maladie est provoquée par une infection, notamment chez l'enfant, ou la prise d'un médicament. Chez environ la moitié des patients, l'AHAI est associée à une autre maladie, celle-ci pouvant être elle aussi auto-immune (par exemple le lupus) ou associée à un excès de lymphocytes par dérèglement du système lymphatique (hémopathie lymphoïde).

On distingue plusieurs formes d'AHAI en fonction des caractéristiques de l'anticorps responsable de la maladie. Le plus souvent (60 % à 70 % des cas), il s'agit d'anémies hémolytiques auto-immunes dites à « anticorps chauds ». A l'inverse, il existe des AHAI dites à « anticorps froids » (16 % à 32 % des cas). La maladie chronique des agglutinines froides est la plus fréquente de ces formes.

L'anémie hémolytique auto-immune peut s'observer à tout âge, mais elle est plus fréquente chez les personnes âgées de 60 à 70 ans. Elle touche un peu plus de femmes (60 %) que d'hommes. C'est une maladie relativement rare.

L'AHAI n'est ni contagieuse, ni héréditaire [34].

### 2. Classification

Elle repose sur les données cliniques et biologiques, prenant en compte les résultats du Testes De Coombs Direct (TCD), les caractéristiques thermiques, le caractère hémolysant et la spécificité de l'anticorps [35].

## 2.1. AHAI à auto-anticorps chauds

Les auto-anticorps « chauds » sont le plus souvent d'isotype IgG, non agglutinants, ils exercent leur activité hémolytique maximale, à des températures « optimum thermique » comprises entre 35 et 40 °C et sont dirigés contre un ou plusieurs Ag du système Rhésus (Rh) [36,37].

## 2.2. AHAI à auto-anticorps froids

Les auto-anticorps dits « froids » ont en général une température optimale de liaison inférieure à 30 °C et sont de type IgM. Un auto-anticorps de type IgM dont la température de liaison optimale avoisine 30 °C est important au plan clinique parce que capable d'induire une activation du complément in vivo [38].

**Hémoglobinurie Paroxystique à Figure (HPF) :** qui est exceptionnelle chez l'adulte [36, 39,40]. Elle est due à un auto-anticorps de type IgG qui fixe le C à froid (<15 °C) et entraîne une hémolyse à chaud (>30°C). Elle est le plus souvent d'origine post-infectieuse et se manifeste par une hémolyse aiguë intravasculaire. Les principales caractéristiques des différents types d'AHAI et les propriétés immunochimiques des auto-anticorps en cause sont résumées dans le (tableau 1).

## 2.3. Les formes rares d'AHAI

- ✓ Les auto-anticorps « chauds » de nature IgA qui peuvent être responsables du même tableau clinique que celui des Anémie Hémolytique Auto-Immune A Anticorps« Chauds » ( AHAIc ) à IgG [40,41].
- ✓ Les rares agglutinines froides (AF) de nature IgA n'activent pas le C et ne sont pas responsables d'hémolyse, mais seulement de manifestations périphériques cutanées déclenchées par le froid [42].
- ✓ La variété la plus redoutable, mais heureusement très rare, est l'AHAI à IgM «chaudes » l'auto-anticorps IgM a une large amplitude thermique et agglutine les hématies à 37°C [36,40].
- ✓ La présence simultanée d'auto-anticorps chauds et d'agglutinines froides à titre élevé (>1/1000 à 0-4°C) ou à large amplitude thermique (30-37°C) définit les AHAI mixtes (5 %) [43].

Tableau 1 : Principales caractéristiques des différents types d'AHAI [44].

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

EBV : Epstein-Barr virus.

TDA : Test direct à l'antiglobuline.

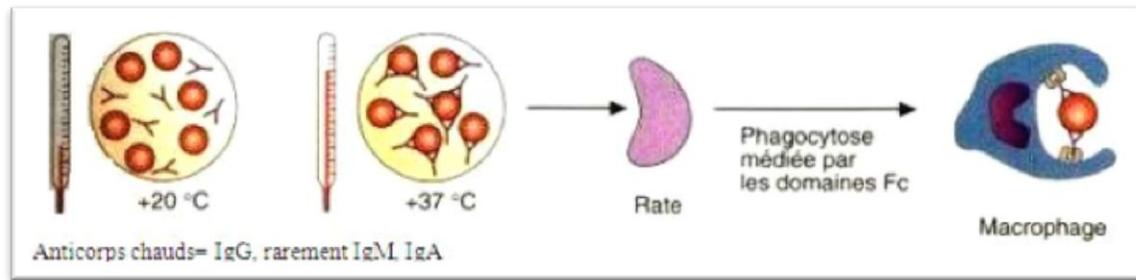
LMNH : Lymphome malin non hodgkinien.

AF : agglutinines froides.

### 3. Mécanismes des anémies hémolytiques auto-immunes

#### 3.1. Auto-anticorps « chauds »

La fixation de l'AC sur la membrane globulaire n'entraîne pas directement la lyse des cellules. La destruction cellulaire passe obligatoirement par la médiation soit de l'activation du Complément (C), (**figure9**) soit de l'adhérence immune aux récepteurs FC des cellules phagocytaires, soit par les deux mécanismes combinés [44].



**Figure 9:** Anticorps chauds [45].

**a. Cytotoxicité dépendant des anticorps :**

L'ADCC (anti body dependant cell mediated cytotoxicity) est peut-être aussi une autre modalité de destruction globulaire par la cellule naturelle killer (NK). Elles ont des récepteurs spécifiques pour les IgG, (Fc) et pourraient, selon certains, jouer un rôle important in vivo dans les AHAI [7].

**b. L'adhérence immune aux cellules phagocytaires :**

Schématiquement, les trois types de récepteurs Fc actifs à la surface des macrophages Fragment Constant Des Immunoglobulines Récepteur (FcRI, II et III) fixent le fragment Fc des IgG avec une affinité variable selon l'isotype et la conformation monomérique ou polymérique des anticorps.

L'affinité est maximale pour les IgG3, forte pour les IgG1, et faible pour IgG2 et IgG4. Ces données expliquent probablement la grande variabilité des processus d'adhésion et de destruction des hématies sensibilisées selon l'isotype des auto-anticorps et leur densité : in vivo, il suffit de quelques dizaines de molécules d'IgG3 pour entraîner la destruction des hématies, mais plusieurs milliers sont nécessaires s'il s'agit d'IgG1 [46].

Les GR sensibilisés par les IgG complexés se lient aux récepteurs Fc RII et FcRIIIb des macrophages, ce qui déclenche leur phagocytose. Le récepteur Fc RI est bloqué en permanence par les IgG libres dans le plasma et dans les fluides tissulaires et ne serait donc pas impliqué dans l'adhérence opsonique des GR sensibilisés.

En fait, il est probable que l'adhérence des cellules opsonisées aux récepteurs Fc RII et FcRIII déloge les IgG libres de leur récepteur Fc RI situé à proximité, le rendant disponible pour l'adhérence et le déclenchement de la phagocytose.

L'organe sélectif de la destruction globulaire des GR sensibilisés par les IgG est la rate, où les cellules sont arrêtées dans les cordons de Billroth et phagocytées par les macrophages [7].

Il existe également sur les cellules du système phagocytaire des récepteurs pour le Complément (C). Le récepteur CR1 se lie aux fractions C3b et C4b et plus faiblement à C3bi. Le récepteur CR3 qui se lie surtout à C3bi et aussi à C3dg semble être l'acteur principal de l'adhérence immune des GR sensibilisés par le C. Le récepteur CR2 n'existe que sur les LB et se lie à C3dg. Le récepteur CR4 est présent sur les neutrophiles et se lie aussi à C3dg.

L'organe sélectif de séquestration des hématies sensibilisées par C3 est le foie où la phagocytose a lieu dans les cellules de Kupffer.

Lorsque les GR sont sensibilisés à la fois par des IgG et du C, les deux agissent de concert pour augmenter la séquestration et la phagocytose des GR. Si la rate est le lieu de séquestration préférentiel des hématies sensibilisées par des IgG, (**Figure10**) le foie peut aussi y contribuer lorsque la densité d'auto-anticorps IgG augmente, ou si les IgG sont associées au C [7].

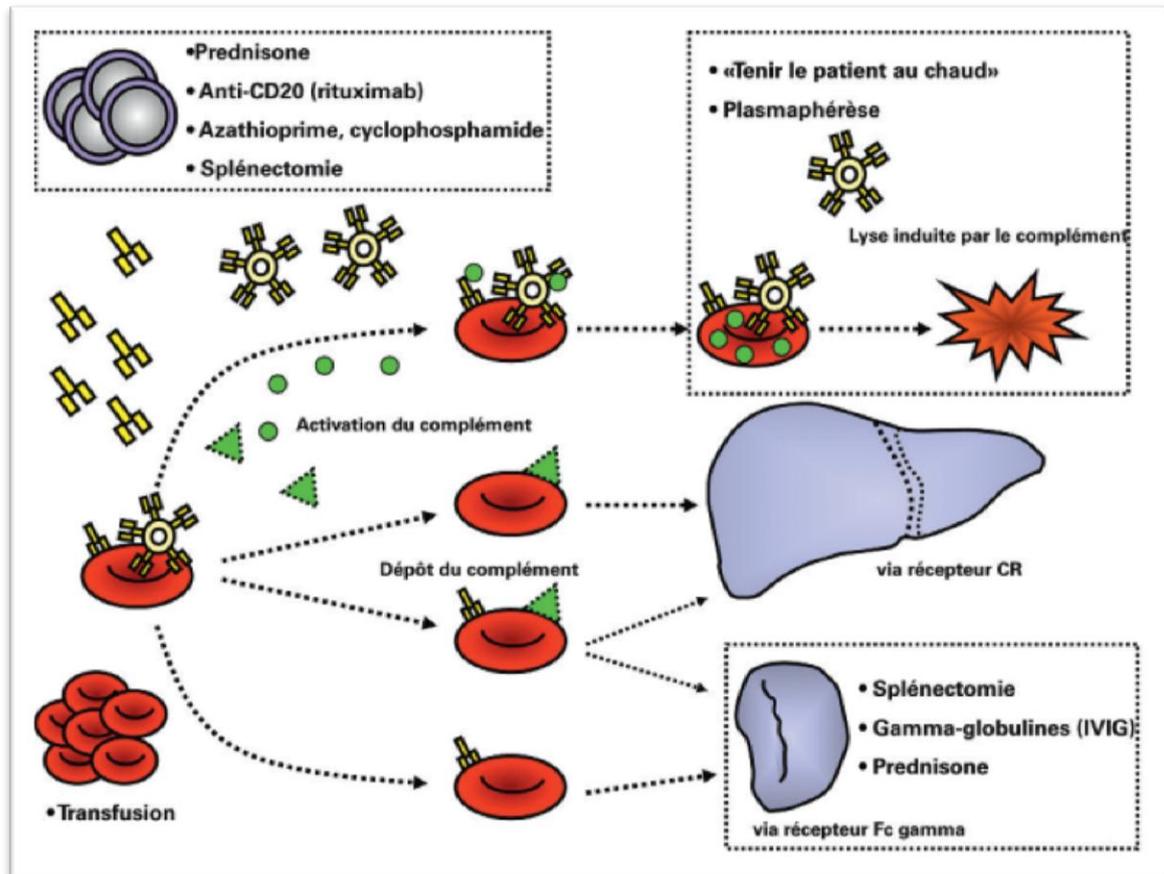
On sait aussi aujourd'hui qu'il existe, sur les cellules phagocytaires, des récepteurs pour les IgA, dévoilant ainsi le mécanisme des AHAI à IgA.

Les hématies sensibilisées subissent une phagocytose généralement partielle, n'emportant qu'un fragment de leur membrane, laissant échapper un fragment de cellule qui du fait de l'excès de membrane prend une forme sphérique, ce qui réduit leur surface et explique l'apparition d'un certain degré de sphérocytose.

Ces sphérocytes, plus rigides que des hématies normales, sont libérés dans la circulation mais repris et détruits au fur et à mesure de leurs passages itératifs dans la rate [7]. Cet aspect est généralement évident sur les frottis sanguins dans les formes d'hémolyse auto-immune subaiguë ou chronique. Ce phénomène est aussi décelable par ektacytométrie [47]. La phagocytose partielle des fragments de membrane et donc du complexe antigène-anticorps peut aboutir à une raréfaction, voire une disparition apparente de l'antigène, comme le montrent certains modèles expérimentaux, [48] et contribuer en partie au caractère négatif du test de Coombs dans certaines hémolyses auto-immunes. L'hémolyse relevant de ce mécanisme est extravasculaire, principalement splénique et accessoirement hépatique, dépendant en partie de la nature et de la quantité d'anticorps fixée sur chaque hématie, et de l'éventuelle activation du

complément qui en résulte [49]. La réactivité entre l'anticorps et l'antigène est maximale à 37 °C : ces caractères définissent les hémolyses à auto-anticorps chauds.

Lorsque le conflit antigène-anticorps a la propriété d'activer le système du complément (voie classique), les produits d'activation présents sur la membrane (C3b, C4b) renforcent le phénomène d'opsonisation et la phagocytose par les macrophages.



**Figure 10 :** Mécanismes de destruction des érythrocytes dans l'anémie hémolytique auto-immune [50].

Les érythrocytes chargés d'auto-anticorps de type IgG sont dégradés principalement dans la rate, via des récepteurs du Fc situés sur les macrophages. Un dépôt de complément sur les érythrocytes sensibilisés entraîne leur destruction via des récepteurs du complément situés sur les cellules de Kupffer dans le foie. Dans le cas d'une hémolyse fulminante, les érythrocytes sont détruits dans les vaisseaux.

### 3.2. Physiopathologie des autos anticorps froids :

Dans AHAI a anticorps froids le plus souvent associées à un anticorps de type IgM, l'hémolyse de type intra vasculaire résulte principalement d'une Cytotoxicité médiée par le système du complément [51].

#### a. La pathogénie des agglutinines froides :

Ils ont un optimum de fixation entre 0 et 4 °C et une amplitude thermique allant jusqu'à 30 °C [52]. Il s'agit le plus souvent d'IgM.

Lorsque l'amplitude thermique de l'agglutinine « froide » est basse, l'hémolyse ne survient qu'en cas de refroidissement conséquent.

Le refroidissement permet l'agglutination des hématies par les IgM froides. Leur pouvoir agglutinant à froid explique que l'agglutination des globules rouges peut se produire directement in vivo dans les petits vaisseaux superficiels des extrémités où la température peut descendre à 28-31 °C en fonction de la température ambiante. L'agglutination n'est pas nécessaire à l'activation du complément, qui se déclenche du seul fait de la réaction antigène-anticorps. Les agglutinines « froides » IgM sont capables de fixer le complément, et c'est par l'intermédiaire du complément que l'hémolyse se développe. L'activation du C' se fait de manière optimale entre 20 et 25 °C, mais se produit également à 37 °C lorsque l'agglutinine « froide » a une amplitude thermique large. Le complexe immun active la voie classique du complément. Une fois activées, les fractions du complément restent solidement fixées sur les globules rouges, alors que l'agglutinine « froide » se détache aisément de son support dès que la température s'élève, ce qui se produit quand les globules rouges retournent dans la circulation profonde [7].

Les agglutinines « froides » ainsi libérées ont la capacité de se fixer sur de nouveaux globules rouges à basse température. L'activité hémolysante du C se déroule selon deux mécanismes : la lyse directe des globules rouges, l'adhérence opsonisante aux macrophages hépatiques et spléniques. Ces deux mécanismes opèrent probablement chez le même patient. :C'est l'hémolyse extravasculaire.

L'hémolyse intra vasculaire par activation du complexe d'attaque membranaire s'observe dans les formes graves [53]. Il nécessite l'activation de proche en proche de tous les facteurs de C1 à C9 du complément qui se déroule à la surface des globules rouges. L'activation complète jusqu'à son terme de la cascade du complément est cependant rare, la plupart du temps, la présence d'inhibiteurs sériques stoppe l'activation aux premières étapes, ne laissant sur la surface que les fragments C3b/C3bi

et C4b. Les macrophages surtout hépatiques et, à un moindre degré, spléniques phagocytent activement les globules rouges sensibilisés grâce à leurs récepteurs pour le C3b et le C4b.

L'inactivation de C3b et C3bi se fait grâce à l'action des inhibiteurs naturels du C, le facteur I agissant de concert avec le facteur H sur les récepteurs CRI.

Les globules rouges sont même ensuite protégés par le fait que les sites de fixation du C déjà occupés empêchent la capture d'autres molécules d'IgM et de complément [7].

Il existe sur les globules rouges normaux des protéines qui les protègent du complément autologue (CD55, CD59) grâce à leur pouvoir inhibiteur sur la formation de C3, C5, C9, et du complexe d'attaque membranaire C5b-9.

L'hémolyse est totalement complément-dépendante. La fixation de l'anticorps déclenche la fixation de C1q rapidement suivie de C1r et de C1s, puis lors de la remontée thermique, la cascade d'activation du complément se poursuit jusqu'à la formation du complexe d'attaque C5-C9. La raison du pouvoir hémolytique de Hémolysine Biphase De Donath-Landsteiner (HBDL) est mal connue. La proximité étroite de l'antigène P de la membrane érythrocytaire et des sites d'activation du complément a été suggérée comme une cause possible [54].

#### 4. Les causes d'AIHI

Chez l'homme, parmi les mécanismes pouvant favoriser l'émergence d'une AHAI, un défaut d'apoptose des lymphocytes T auto-réactifs a été suggéré par certains.

La production d'auto-anticorps chez l'homme peut être favorisée par :

- ✓ Des infections virales.
- ✓ Des facteurs génétiques et/ou des anomalies intrinsèques des lymphocytes B.
- ✓ Des agents infectieux (*Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr virus...) qui peuvent présenter des motifs antigéniques (I, i, P) communs aux hématies et induire, par un mécanisme de mimétisme moléculaire, la production d'auto-anticorps anti-érythrocytes.
- ✓ L'apparition d'un clone tumoral B (IgM monoclonale à activité d'agglutinine froide dans Maladie des Agglutinines Froides (MAF) par exemple).

- ✓ Les principales maladies ou circonstances pouvant être associées aux anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) à anticorps chauds (AHAI secondaires) :
  - Leucémie lymphoïde chronique
  - Leucémie aiguë lymphoblastique
  - Lymphome malin non hodgkinien
  - Maladie de Hodgkin
  - Lupus systémique
  - Maladie de Biermer
  - Thyroïdites
  - Mononucléose infectieuse
- ✓ Médicaments [55].

## 5. Symptomatologie

### 5.1. Signes généraux d'anémie

Ils s'intéressent à trois organes essentiellement : la peau et les muqueuses, le système nerveux et le système cardio-vasculaire.

#### a. Signes cutané-muqueux

L'examen de la peau et des muqueuses permet d'apprécier le signe clinique essentiel qui est la pâleur des conjonctives et des muqueuses.

#### b. Signes neurologiques

Les signes retrouvés sont :

- ✓ asthénie
- ✓ vertiges
- ✓ bourdonnement d'oreille lipothymie
- ✓ coma (souvent)

### c. Signes cardio-vasculaires

Ils se résument en :

- ✓ tension artérielle abaissée
- ✓ dyspnée d'effort
- ✓ palpitation
- ✓ douleurs angineuses
- ✓ souffle cardiaque : Le souffle cardiaque imputé à l'anémie est un souffle anorganique (au niveau de la pointe du cœur). C'est un souffle qui n'irradie pas
- ✓ signes d'insuffisance cardiaque (bruit de galop).

### 5.2. Signes hémolytiques caractéristiques d'anémie hémolytique

L'anémie hémolytique est caractérisée par une triade : la triade de Chauffard qui comprend :

- ✓ l'anémie : c'est une anémie le plus souvent normochrome, normocytaire régénérative avec une hyperréticulocytose, il peut s'agir d'une anémie microcytaire voire même macrocytaire.
- ✓ l'ictère : c'est un ictère à bilirubine libre avec des selles foncées.
- ✓ la splénomégalie : elle est due à la séquestration des GR altérés. [56]

## 6. Diagnostique

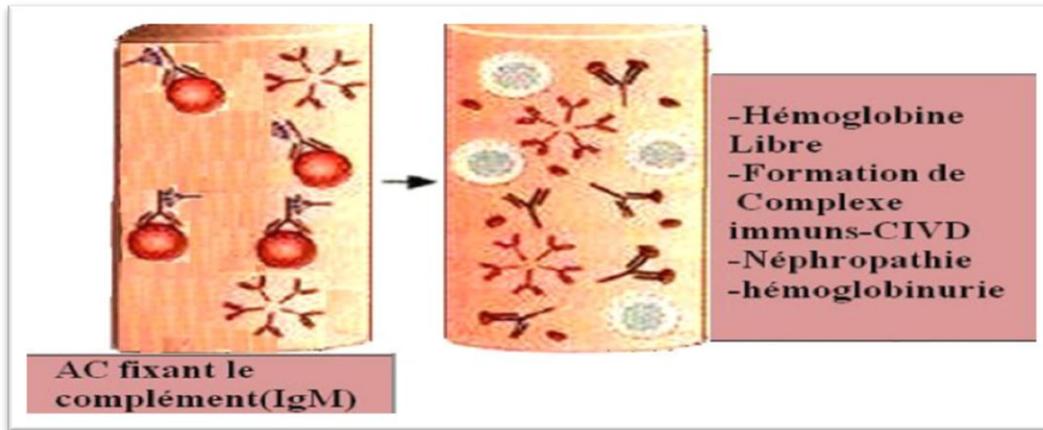
### 6.1. Diagnostic clinique

L'installation de l'anémie peut être brutale. Plus fréquemment elle est progressive.

Entre ces deux modes d'apparition de l'anémie, tous les intermédiaires sont possibles.

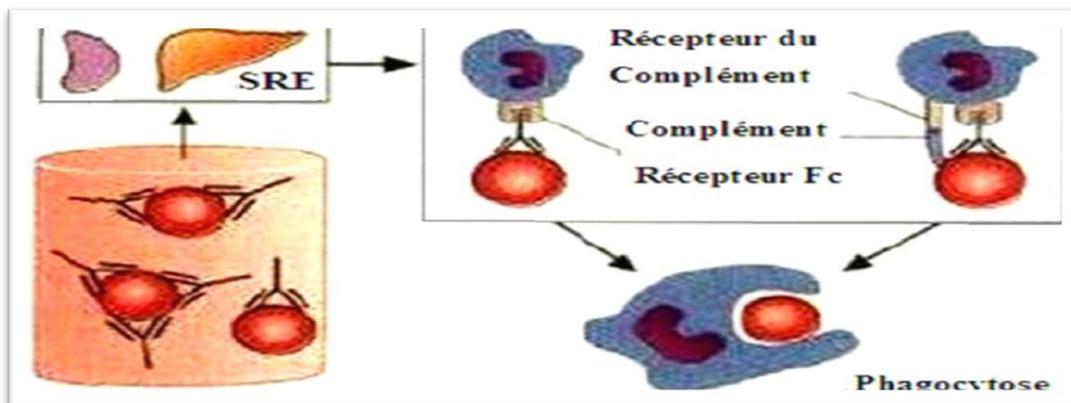
Ainsi peut-on assister à :

- ✓ une hémolyse aiguë intravasculaire pouvant aller jusqu'au choc oligo-anurique et CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) (**figure11**) [57].



**Figure 11:** Hémolyse intravasculaire [45].

- ✓ ou bien une hémolyse chronique extravasculaire souvent bien tolérée, (**figure12**) caractérisée par une triade qui associe anémie, splénomégalie, subictère, pâleur des muqueuses et des conjonctives [57].



**Figure 12:** Hémolyse extravasculaire [45].

## 6.2. Le diagnostic biologique

Le diagnostic de cette anémie régénérative est essentiellement biologique.

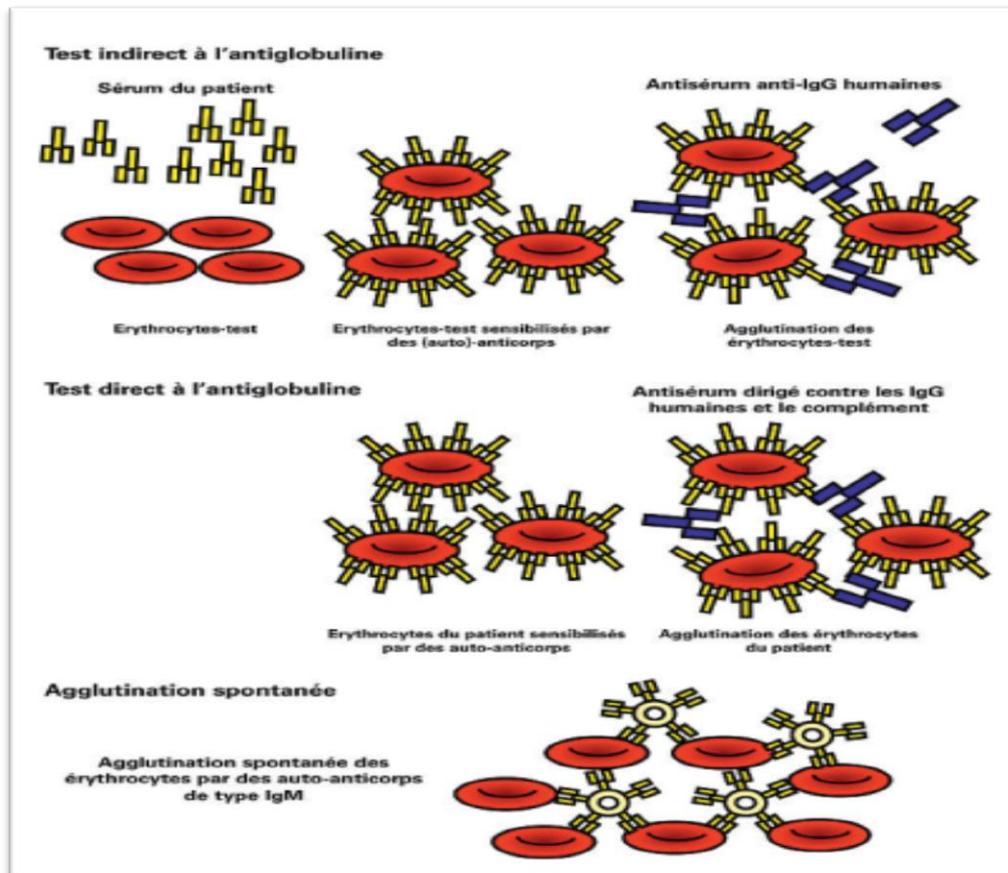
- ✓ Il y a présence des stigmates biologiques habituels de l'anémie hémolytique.
- ✓ chute de l'haptoglobine.
- ✓ hyperréticulocytose (en dehors d'une rare érythroblastopénie par atteinte auto-immune des précurseurs rouges).
- ✓ élévation de la bilirubine non conjuguée.

- ✓ En cas d'hémolyse intravasculaire aiguë on note une hémoglobinémie plasmatique avec hémoglobinurie car les capacités de captation de l'haptoglobine sont dépassées.
- ✓ En cas d'hémolyse intravasculaire chronique il existe :
- ✓ une hémosidérinurie, en effet l'hémoglobine libérée par l'hémolyse est partiellement réabsorbée par les cellules tubulaires rénales dont la desquamation libère de l'hémosidérine dans les urines.
- ✓ Signalons de manière inconstante.
- ✓ une hypergammaglobinémie une sphérocytose et une baisse de la résistance aux solutions hypotoniques, ces deux anomalies sont partagées avec la maladie de Minkowski-Chauffard [57].

### 6.3. Diagnostic immuno-hématologique

#### a. le test de coombs direct donne la nature de l'anticorps responsable

**Son principe** : mise en présence d'hématies lavées des protéines plasmatiques et d'un sérum animal antiglobulines humaines "polyvalentes" (anti-IgG, anti-c3, souvent anti-IgA). Le test est positif s'il existe une agglutination, révélant que les hématies sont sensibilisées par un anticorps. Il faut alors déterminer la nature de l'immunoglobuline fixée sur les hématies, (**figure13**) grâce à une anti globuline monospécifique (anti-IgG, anti-c3) [57].



**Figure 13:** Test indirect et direct à l'antiglobuline (TIA et TDA) [50].

Test indirect à l'antiglobuline (TIA) ou test de Coombs indirect décèle les auto-anticorps et allo-anticorps circulants dans le sérum du patient. Des érythrocytes-test non traités ou traités sont incubés en présence de sérum du patient. Les auto- et allo-anticorps qu'il contient se lient aux érythrocytes. La présence d'un auto-anticorps de type IgM déclenche une agglutination spontanée, le test est positif. Les auto-anticorps de type IgG sont des anticorps incomplets qui n'entraînent pas d'agglutination des érythrocytes-test. Dans une deuxième étape, les érythrocytes chargés d'auto-anticorps de type IgG sont incubés avec un antisérum dirigé contre les IgG humaines. Le test est positif s'il y a agglutination. Le TDA ou test de Coombs direct met en évidence les érythrocytes chargés d'auto-anticorps et/ou d'allo-anticorps dans le sang du patient. Les érythrocytes du patient sont incubés en présence d'un antisérum polyspécifique contre les IgG et le complément (C3d). S'il y a agglutination, le test est positif, montrant que les érythrocytes sont chargés d'IgG et/ou de complément.

### b. le test de coombs indirect recherche les anticorps sériques libres

**Son principe** : les anticorps libres dans le sérum sont mis en présence d'hématies portant un antigène connu.

L'anticorps se fixe sur l'antigène globulaire, et un sérum d'antiglobulines humaines réalise un Coombs direct, (**Figure13**) l'agglutination affirmant alors l'existence d'auto-anticorps dans le sérum étudié.

Les anticorps ainsi décalés sont les agglutinines froides : leur auto-agglutination à 4 °C est totalement réversible à 37 °C.

Pour être considéré pathologique, leur dosage par dilution doit donner un titre supérieur à 32 à 4 °C [57].

### c. Test d'éluion et spécificité des auto-anticorps

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

**Le principe** consiste à mettre dans un tube à essai des GR (et leur auto-anticorps) qui seront 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'éluion n'est pas indispensable au diagnostic d'AHAI. Il peut être néanmoins utile dans un contexte d'hémolyse post transfusionnelle pour distinguer un auto-anticorps d'un allo-anticorps, ou encore dans les rares cas d'hémolyse induite par un médicament [58].

## 7. Traitement d'anémies hémolytiques auto-immunes

### 7.1. Traitement des anémies hémolytiques auto-immunes à auto anticorps Chauds

La prise en charge thérapeutique des AHAI à anticorps « chauds » repose sur des données empiriques et rétrospectives [59]. Sur un plan purement symptomatique, le recours aux transfusions est parfois nécessaire en cas d'anémie profonde et/ou mal tolérée, notamment chez les sujets âgés et/ou coronariens compte tenu du risque vital potentiel [60].

#### 7.1.1. Traitement de première ligne

##### a. La transfusion

Le produit sanguin doit avant tout être compatible avec tous les allo-anticorps susceptibles d'être présents (en particulier les anticorps activant le complément). Il faut ensuite empêcher la formation d'allo-anticorps (supplémentaires). On choisira par conséquent un produit sanguin aux antigènes aussi compatibles que possible avec le receveur; au minimum, le phénotype Rhésus et l'antigène Kell doivent impérativement concorder. D'autre part, les produits sanguins choisis doivent être aussi négatifs pour la présence d'antigènes pouvant susciter une réaction des allo-anticorps identifiés au screening. Dans le cas d'une hémolyse sévère, on tiendra compte en plus de la spécificité des auto-anticorps dans la mesure du possible [50].

##### b. La corticothérapie

La corticothérapie représente la meilleure thérapeutique médicamenteuse. Elle se fait à faible dose.

Dans la période d'hémolyse intense, la posologie est de 2-3 mg de prednisone par kg/jour. Le critère de l'efficacité est la réparation de l'anémie mais bien que la négativation du test sérologique soit parfois parallèle, on observe souvent la persistance de la positivité du test de Coombs [61].

Le traitement même dans les cas favorables doit être prolongé et lentement dégressif : diminution de la dose de 2 à 5 mg tous les quinze jours, une semaine après réparation de l'anémie. La corticothérapie représente la meilleure arme mais son utilisation urgente peut priver de preuves étiologiques (disparition de cellule de Hargraves au cours d'un

lupus érythémateux disséminé) et son utilisation massive est souvent difficile à maintenir en raison des contre-indications fréquentes [62].

### 7.1.2. Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

Pour les patients cortico-résistants (~20%) ou « corticodépendants » pour une dose supérieure ou égale à 10mg/j d'équivalent prednisone, le choix du traitement de deuxième ligne n'est pas consensuel et repose le plus souvent sur les habitudes et l'expérience du prescripteur et/ou les caractéristiques du patient [59].

#### a. La splénectomie

La splénectomie diminue d'une part la destruction des érythrocytes et réduit d'autre part la production d'auto-anticorps [63]. La splénectomie conduit à une stabilisation de l'anémie dans les 2 semaines chez la moitié des patients et permet de réduire encore la dose de stéroïdes chez 50% des patients restants; la rémission reste toutefois insuffisante chez environ 30% des patients. En outre, la mortalité associée à la splénectomie est de 1% par laparotomie et de 0,2% par laparoscopie [64]. On procédera si possible aux vaccinations nécessaires contre les germes pathogènes encapsulés (*N. meningitidis*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*) dans un délai suffisant avant la splénectomie [50].

#### b. Médicaments cytotoxiques et immunosuppresseurs

L'azathioprine et le cyclophosphamide répriment tous deux l'hématopoïèse et de ce fait, la prolifération des cellules T, réduisant du même coup la production d'auto-anticorps. Un traitement avec ces médicaments peut être envisagé si l'AHAI ne répond pas de manière satisfaisante aux stéroïdes, si le traitement stéroïdien nécessite une dose d'entretien de 20 mg/jour ou plus ou s'il provoque des effets indésirables graves. Le cyclophosphamide (100 mg/jour) ou l'azathioprine (100–150 mg/jour) peuvent être utilisés en monothérapie ou associés à des stéroïdes. En raison de leur effet myélosuppresseur, la formule sanguine doit être contrôlée régulièrement et la dose adaptée le cas échéant. Un traitement d'attaque par le cyclophosphamide (50 mg/kg pendant 4 jours) associé au Mesna et au Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) (Neupogen®) peut induire une rémission dans les cas rebelles [65]. Les résultats de petites séries de cas semblent montrer que des médicaments immunosuppresseurs tels que la cyclosporine et le mycophénolatemofétyl sont également efficaces [66,67].

### c. Anticorps anti-CD20 (rituximab)

Le rituximab est un anticorps chimérique dirigé contre le CD20, un épitope exprimé à la surface de toutes les cellules B (à l'exception des plasmocytes) [68]. Le rituximab permet de réduire la production d'auto-anticorps vu qu'il détruit de manière ciblée les cellules B. Malheureusement, il n'existe pas à ce jour de grandes études prospectives, d'où l'existence d'un biais de publication important. Selon des études rétrospectives, 20 à 70% des patients atteignent une rémission complète. Des études prospectives semblent indiquer l'atteinte d'une rémission complète par >60% des patients. Hélas, presque tous les patients des études rétrospectives et prospectives sont victimes d'une récurrence à l'issue d'un délai plus ou moins long (>24 mois) [69]. Le rituximab est généralement bien toléré des patients sans effets indésirables majeurs. Malgré l'absence de grandes études prospectives, le rituximab devra être envisagé assez tôt comme substitut de la splénectomie pour le traitement d'une AHAI réfractaire aux stéroïdes. Si une splénectomie devait être envisagée après un échec du traitement par rituximab, on tiendra compte du fait que les vaccinations préalables contre les germes pathogènes encapsulés seront probablement moins efficaces [50].

### d. Les immunoglobulines par voie intraveineuse

L'administration d'immunoglobulines entraîne une amélioration temporaire de l'anémie dans environ 40% des cas. L'effet de courte durée est dû essentiellement à une réduction de la destruction d'érythrocytes dans la rate [70]. Les immunoglobulines sont certainement utiles pour un traitement aigu de réduction de l'hémolyse dans des situations engageant le pronostic vital, mais ne permettent que rarement d'atteindre une rémission.

Le recours à cette thérapeutique est inspiré de celle pratiquée dans le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) où il s'avère en général très efficace [71]. Cependant dès les AHAI, l'efficacité de ce traitement apparaît plus inconstante et ne se ferait qu'au prix de doses beaucoup plus importantes que celles utilisées dans les PTI avec une réponse de courte durée [72].

## 7.2. Traitement de l'anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps froids

Heureusement, l'AHAI à auto-anticorps froids est en général une anémie légère qui n'exige aucune correction. Dans la plupart des cas, l'hémolyse peut être évitée en observant une simple règle de base: «Keep it warm.» Les patients doivent être dûment instruits de bien se protéger du froid par le port de gants, de chaussures d'hiver fourrées et d'un bonnet. Conditions contrôlées et administré à cette même température. Dans les interventions chirurgicales, la température doit être maintenue à 37 °C pendant l'opération. Le choix du produit sanguin est guidé par les mêmes critères que pour l'AHAI à auto-anticorps chauds. Le traitement ciblé de l'AHAI à auto-anticorps froids reste par contre un exercice frustrant.

Les stéroïdes sont beaucoup moins efficaces que dans l'AHAI à auto-anticorps chauds. C'est également vrai pour les deux médicaments myélosuppresseurs que sont le cyclophosphamide et l'azathioprine. Les échanges plasmatiques permettent en situation aiguë de faire régresser transitoirement les symptômes hémolytiques et vasculaires surtout en cas de phénomènes nécrotiques.

La splénectomie n'a aucun effet sur l'AHAI à auto-anticorps froids. Un effet bénéfique du traitement par des immunoglobulines a été rapporté dans quelques cas. Des résultats prometteurs sont rapportés pour le rituximab: deux études prospectives font état d'un taux de réponse de 40 à 50%, mais là aussi, les rémissions complètes sont rares et les récurrences fréquentes. Etant donné que les anticorps IgM ont surtout une localisation intravasculaire, une plasmaphérèse peut réduire rapidement les anticorps IgM et stabiliser ainsi le taux d'hémoglobine dans une AHAI à auto-anticorps froids. Cet effet est malheureusement de courte durée. La méthode implique en outre un travail technique considérable, la plasmaphérèse devant être effectuée à 37°C [50].

## 8. Suivi

Des examens cliniques et para-cliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement afin de :

- ✓ préciser l'évolutivité de la maladie (rémission, l'inverse, aggravation/progression/rechute).

- ✓ dépister et prendre en charge précocement les échecs du traitement et les éventuelles rechutes.
- ✓ limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées à la maladie et/ou aux traitements.
- ✓ limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales, sociales, scolaires et/ou professionnelles [72].

---

# *Conclusion*

---

## Conclusion

L'AHAI se caractérisent par une diminution de la durée de vie des hématies (définissant l'hémolyse) liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes de la membrane érythrocytaire entraînant leur destruction accélérée.

Cette maladie touche toutes les tranches d'âge et il existe des spécificités liées à chaque tranche d'âge tant sur le plan de l'abord diagnostique que pour la prise en charge thérapeutique.

Selon les caractéristiques immuno-chimiques de l'auto-anticorps on distingue principalement 2 types d'AHAI :

- a) Les AHAI à auto-anticorps dits « chauds », liées à la présence d'une auto anticorps dont l'activité hémolytique maximale s'exerce à des températures proches de la température corporelle physiologique de 37°C. Elles représentent environ 70% de l'ensemble des AHAI et sont dans la moitié des cas associées à une maladie sous-jacente : déficit immunitaire, lupus systémique le plus souvent chez les adultes jeunes (femmes essentiellement).
- b) Les AHAI à anticorps « froids », dues à la présence d'anticorps appelés « agglutinines froides » actifs à basse température. Celles-ci peuvent être soit d'évolution aiguë et transitoire notamment lorsqu'elles sont d'origine post infectieuse (infection à mycoplasme, mononucléose infectieuse) chez l'enfant ou l'adulte jeune, soit d'évolution chronique chez le sujet de 50 ans et plus correspondant alors à ce que l'on appelle « la maladie chronique des agglutinines froides » (MAF).

Les objectifs de l'évaluation initiale sont :

1. De diagnostiquer l'anémie hémolytique auto-immune par des tests appropriés
2. D'écarter les diagnostics différentiels
3. De guider les indications thérapeutiques
4. D'évaluer le pronostic

Les objectifs prioritaires du traitement sont les suivants :

- ✓ Interrompre le plus rapidement possible le processus d'hémolyse
- ✓ Limiter les effets indésirables et/ou les séquelles liées aux traitements.

---

# *Résumé*

---

**Résumé :** L'auto-immunité peut apparaître à tout âge pendant la vie. Certains signes d'auto-immunité peuvent apparaître très tôt au cours de la vie. L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis à vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune.

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

Le diagnostic de cette anémie reste relativement facile, il est souvent biologique et repose sur la recherche des stigmates biologiques habituels de l'anémie hémolytique (chute de l'haptoglobine, hyper réticulocytose, augmentation de la bilirubine non conjuguée) et sur l'identification des auto-anticorps de nature (IgG ou IgM), exceptionnellement d'une autre classe de type (IgA) et/ou des fractions de complément par le test de Coombs direct.

Toutes les modalités thérapeutiques sont passées en revue y compris les tentatives les plus récentes, montrant qu'aucun progrès décisif n'est venu bouleverser les schémas thérapeutiques bien rodés depuis des années.

**Mots clés:** Auto-immunité\_ Anémie hémolytique auto-immune \_Globule rouge \_auto-anticorps.

**Abstract:** Autoimmunity can appear at any age for life. Some signs of autoimmunity may occur very early in life. Autoimmunity is the breakdown of tolerance mechanisms leading to the pathogenic action of the immune system against natural constituents of the body and the appearance of a disease called auto immune.

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

In spite of the variability of the clinical signs, the diagnosis of this anaemia remains relatively easy, it is often biological and rests on the research of the usual biological marks of hemolytic anaemia (falls of the haptoglobine, hyperréticulocytose, increase in the not combined bilirubine) and on the identification of the autoantibodies of nature (IgG or IgM), exceptionally of another class of the type (IgA) and/or the fractions additional by the test of direct Coombs.

All treatment modalities are reviewed including the most recent at tempts, showing that no decisive progress has come upset regimens running smoothly for years.

**Keywords:** Autoimmunity\_ auto-immune hemolytic anemia \_Red blood cell\_ Autoantibodies.

## ملخص

يمكن ظهور الأمراض المناعية الذاتية في أي مرحلة من حياة الإنسان. فبعض أعراض المناعة الذاتية قد تظهر في وقت مبكر جدا.

المناعة الذاتية هو انهيار آليات التسامح المناعي التي تؤدي إلى العمل الممرض للجهاز المناعي ضد المكونات الطبيعية للجسم مما يؤدي إلى ظهور مرض يسمى المناعة الذاتية.

ان امراض فقر الدم الانحلالي الدائي في علم الدم ,وهي تعرف بحالات الانحلالات الدم المكتسبة المصاحبة لوجود اجسام ذاتية علي سطح الكريات الحمراء ,و غالبا في المصل و الموجهة ضد مكونات الكريات الحمراء المولدة للمضادات ,مما يؤدي الي تدميرها السابق لأوانه.

هذه الانحلالات تؤدي الي البلعمة من خلال تثبيت مضادات الاجسام الذاتية علي المستقبلات (Fc) او تشكيل مركب مضاد اجسام- مضاد الاجنات مما يؤدي الي تفعيل المسلك الاعتيادي للمركب بالمقابل كل ما يصادف تمزيق التوافق وانتاج مضادات الاجسام يبقى مجهولا.

رغم الاعراض السريرية يبقى التشخيص صعبا , وهو غالبا بيولوجيا ويعتمد على عدة معايير بيولوجية وايضا على تحديد طبيعة الاجسام المضادة الذاتية (IgM,IgG) واستثناءا للنوع الاخر (IgA) او وحدات المركب باختبار كومبس المباشر.

جميع الطرق العلاجية المتاحة بما في ذلك الطرق الحديثة , اوضحت على انه لا يوجد تطور في اساليب العلاج منذ سنوات.

**الكلمات المفتاحية:** المناعة الذاتية \_ امراض فقر الدم الانحلالي الذاتي\_ كرية دم حمراء مضادات اجسام ذاتية.

---

*Références  
bibliographiques*

---

- [1]. **Lydyard, P. M., Whelan, A., &Fanger, M. W. (2002).** Kingdom tittle of instant notes in immunology. Berti, 384 pages.
- [2]. **Roitt, I. M., & PJ, D. (2002).**Roitt's Essential Immunology, 3ème édition De Boeck, Traduction de la 6ème édition anglaise par Pierre L. Masson, Bruxelles, 480 pages.
- [3].**Kindt, T. J., Goldsby, R. A., Osborne, B. A., &Kuby, J. (2007).** Immunologie le cours de Janis kuby avec questions de révision, 6ème édition traduite, 675 pages.
- [4]. **Korganow, A. S., Pasquali, J.L., Martin, T. (2002).** Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. Nat RevImmunol ,23 : 53-84.
- [5].**Subra, J. F. (2004).** Silice et auto-immunité. Revue Francaise des Laboratoires, 2004(361), 23-25.
- [6]. **Michel, M., &Loustau, V. (2017).** Un purpura thrombopénique immunologique au cours de la grossesse. Hématologie, 23(4), 262-270.
- [7]. **Rochant, H. (2001).** Anémies hémolytiques auto-immunes: Cytopénies sanguines d'origine immunitaire. La Revue du praticien (Paris), 51(14), 1534-1541.
- [8]. **Bergereau, E. (2010).**Rôle des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC: influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- [9].**Janeway, C. A., Murphy, K., Travers, P., &Walport, M. (2009).**Immunobiologie. De Boeck Supérieur.
- [10]. **Espinosa, E. et Chillet, P. (2006).** Immunologie. Ed. Ellipses. Paris. 432p.
- [11]. **Parham , P. (2003).** Le système immunitaire. De Boeck (ed). Bruxelles. Paris. 407p.
- [12]. **De Myd88, E. D. S. D. (2012).**Faculté de Pharmacie (Doctoral dissertation, UNIVERSITE DE LIMOGES).
- [13]. **Male, D. (2005).**Immunologie aufeinenBlick. Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- [14].**Chatenoud, L., Bach, J.F. (2012).** Immunologie. 6ème Édition, Médecine SciencesPublications / Lavoisier, 469 p.

- [15]. **Bach, J.F. et Chatnoud**, (2002). L'immunologie. 4<sup>ème</sup> édition, 370 P.
- [16]. **Travers, P., Walport, M., & Capra, J. D.** (2001). Immunobiology: the immune system in health and disease. Current Biology Ltd.-1999.-740 pp.
- [17]. **Burmester, G. R., Pezzutto, A., & Ulrichs, T.** (2005). Atlas de poche d'immunologie: bases, analyses biologiques, pathologies. Flammarion médecine-sciences.
- [18]. **Rabhi, H.** (2017). Manuel d'immunologie. 5<sup>ème</sup> édition, OPU, 182 p.
- [19]. **Guillermou, D.** (2001). Mécanisme de l'immunité Ellipses, 96 p.
- [20]. **Bhatia, S. K., & Rose, N. R.** (1996). Autoimmunity and autoimmune disease. In Principles of Medical Biology (Vol. 6, pp. 239-263). Elsevier.
- [21]. **Bonnotte, B.** (2010). Physiopathologie des maladies auto-immunes. La Revue de médecine interne (Paris), 31.
- [22]. **Ferreira, C. A.** (2006). Autoimmune diseases: beyond clinical and/or immune parameters to pathogenic process. Pathologie Biologie, p. 119-121.
- [23]. **Talagas, M., LEDUC, J.** (2007). Module 8, Immunopathologie, Réaction inflammatoire. s.l. :Estem.
- [24]. **Olschowja, N.** (2005). L'auto-immunité. Saint Quentin : s.n.
- [25]. **Pellegrin, J.L.** (2011). Médecine interne: Maladies auto-immunes.
- [26]. **Pierre, B. L. A. N. C. O.** (2010). Médecine interne: les maladies auto-immunes. Anticorps et maladies auto-immunes. canal u, vidéothèque numérique de l'enseignement supérieur. [En ligne], 25.
- [27]. **Pierre, M.** (2004). Pathologies auto-immunes. La revue du praticien, 54 : 2191-2193.
- [28]. **Cofer.** (2005). Maladies auto-immunes. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement (Doctoral dissertation).
- [29]. **Servettaz, A., Lelièvre, J-D., Sibilia, J.** (2018). Immunopathologie. Ed Elsevier Masson ; 360p.

- [30]. **John, S. G., Thorn, J., & Sobonya, R. (2014)**. Statins as a potential risk factor for autoimmune diseases: a case report and review. *American journal of therapeutics*, 21(4), e94-e96.
- [31]. **van Heyningen, C. (2005)**. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Annals of clinical biochemistry*, 42(5), 402-404.
- [32]. **Needham, M., Fabian, V., Knezevic, W., Panegyres, P., Zilko, P., & Mastaglia, F. L. (2007)**. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscular disorders*, 17(2), 194-200.
- [33]. **Godeau, B., & Varet, B. (2010)**. Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. John Libbey Eurotext.
- [34]. **de Santé, H. A. (2009)**. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. *Bio tribune magazine*, 31(1), 25-43.
- [35]. **Elhoucine, A. A. (2010)**. Diagnostic des anémies hémolytiques auto-immunes: donnée de la Littérature (Doctoral dissertation).
- [36]. **Sokol, R. J., Booker, D. J., & Stamps, R. (1992)**. The pathology of autoimmune haemolytic anaemia. *Journal of clinical pathology*, 45(12), 1047.
- [37]. **Petz, L. D. (2006)**. Bystander immune cytotoxicity. *Transfusion Medicine Reviews*, 20(2), 110-140.
- [38]. **Petz, L. D. (2008)**. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood reviews*, 22(1), 1-15.
- [39]. **Vázquez, M. L., Fernández, J. I., Romero, Y. M., & Morales, R. R. (2003, August)**. Autoimmune hemolytic anemia due to biphasic hemolysis. In *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003) (Vol. 59, No. 2, pp. 194-195)*.
- [40]. **Brouet, J.C. (2002)**. Anémies hémolytiques auto-immunes (étiologie, diagnostique, traitement). *Revue du praticien*, 50, 567-571.

- [41]. **Lim, Y. A., Kim, M. K., & Hyun, B. H. (2002).** Autoimmune hemolytic anemia predominantly associated with IgA anti-E and anti-c. *Journal of Korean Medical Science*, 17(5), 708.
- [42]. **Moncharmont, P., Sanchez, C., Dijoux, L., Neyraval, N., & Rigal, D. (2008).** Fréquence des autoanticorps antiérythrocytaires IgA observée lors du test direct à l'antiglobuline. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 23(1), 58-60.
- [43]. **Hill, Q. A., Stamps, R., Massey, E., Grainger, J. D., Provan, D., & Hill, A. (2017).** Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol*, 177(2), 208-220.
- [44]. **Michel, M. (2008).** Caractéristiques des anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps «chauds» et du syndrome d'Evans de l'adulte. *La Presse Médicale*, 37(9), 1309-1318.
- [45]. **Burmester, G. R., Pezzutto, A., & Van Endert, P. (2000).** Atlas de poche d'immunologie (French).
- [46]. **Engelfriet, C. P., & Overbeeke, M. A. M. (1992).** Von dem BORNE AEGKR. Auto-immune hemolytic anemia. *Semin Hematol*, 29, 3-12.
- [47]. **Da Costa, L., Mohandas, N., Sorette, M., Grange, M. J., Tchernia, G., & Cynober, T. (2001).** Temporal differences in membrane loss lead to distinct reticulocyte features in hereditary spherocytosis and in immune hemolytic anemia. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*, 98(10), 2894-2899.
- [48]. **Zimring, J. C., Hair, G. A., Chadwick, T. E., Deshpande, S. S., Anderson, K. M., Hillyer, C. D., & Roback, J. D. (2005).** Nonhemolytic antibody-induced loss of erythrocyte surface antigen. *Blood*, 106(3), 1105-1112.
- [49]. **Molina, H., Miwa, T., Zhou, L., Hilliard, B., Mastellos, D., Maldonado, M. A., ... & Song, W. C. (2002).** Complement-mediated clearance of erythrocytes: mechanism and delineation of the regulatory roles of Crry and DAF. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*, 100(13), 4544-4549.

- [50]. **Zeerleder, S. (2010, September).**L'anémie hémolytique auto-immune un défi diagnostique et thérapeutique. In Forum Médical Suisse (Vol. 10, No. 37, pp. 626-633).EMH Media.
- [51]. **Meftah, A. (2016).**Les anémies hémolytiques auto immunes (Doctoral dissertation).
- [52]. **Gertz, M. A. (2007).** Management of cold haemolytic syndrome. British journal of haematology, 138(4), 422-429
- [53].**Rosse, W. F., Hillmen, P., & Schreiber, A. D. (2004).** Immune-mediated hemolytic anemia. Hematology, 2004(1), 48-62.
- [54].**Schwartz, G. A., Kundu, S. K., & Marcus, D. M. (1979).** Reaction of antibodies that cause paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH). Blood, 53(2).
- [55]. **Michel, M. (2016).**Anémie hémolytiques auto-immunes. EMC-Hématologie, 1-3p.
- [56].**Kabore, S. (2004).**Place des anémies hémolytiques auto-immunes parmi les anémies normochromes normocytaires rencontrées chez les patients hospitalisés au CHU de Coudy (Doctoral dissertation).
- [57]. **Vovor, A. (1991).** Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHA-I). Médecine d'Afrique Noire, 38(4), 311-313.
- [58]. **Sninate, S. (2016).**Intérêt du rituximab dans les anémies hémolytiques auto-immunes: A propos de 3 cas et revue de la littérature (Doctoral dissertation).
- [59]. **Petz, L. D. (2001).** Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Current opinion in hematology, 8(6), 411-416.
- [60]. **Genty, I., Michel, M., Hermine, O., Schaeffer, A., Godeau, B., & Rochant, H. (2002).** Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases. La Revue de médecine interne, 23(11), 901-909.
- [61]. **Schaison, G., Habibi, B. (1973).**Anémies hémolytiques auto-immunes de l'enfant et de l'adolescent à propos de 82 observations. Actualités hématologiques, 7, 120-133.

- [62]. Carcassonne, Y. R. Favre., Foa , J., P.Battaglini., C Bridonneau.(1973).Etude clinique, étiologique et immuno-hématologique de 13 cas <l'anémies hémolytiques auto-immunes.Marseille médical, 110, 249-262.
- [63]. Packman, C. H. (2008).Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. Blood reviews, 22(1), 17-31.
- [64]. Kojouri, K., Vesely, S. K., Terrell, D. R., & George, J. N. (2004).Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood, 104(9), 2623-2634.
- [65]. Moyo, V. M., Smith, D., Brodsky, I., Crilley, P., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2002). High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. Blood, the Journal of the American Society of Hematology, 100(2), 704-706.
- [66]. Emilia, G., Messori, C., Longo, G., & Bertesi, M. (1996). Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. British journal of haematology, 93(2), 341-344
- [67].Howard, J., Hoffbrand, A. V., Prentice, H. G., & Mehta, A. (2002).Mycophenolatemofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolyticanaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. British journal of haematology, 117(3), 712-715.
- [68]. Reff, M. E., Carner, K., Chambers, K. S., Chinn, P. C., Leonard, J. E., Raab, R., ... & Anderson, D. R. (1994). Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20.
- [69]. Garvey, B. (2008). Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. British journal of haematology, 141(2), 149-169.
- [70]. Majer, R. V., & Hyde, R. D. (1988). High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolyticanaemia. Clinical & Laboratory Haematology, 10(4), 391-395.
- [71]. Flores, G., Cunningham-Rundles, C., Newland, A. C., & Bussel, J. B. (1993). Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. American journal of hematology, 44(4), 237-242.

[72]. Hughes, P., & Toogood, T. (1994). Plasma exchange as a necessary prerequisite for the induction of remission by human immunoglobulin in auto-immune haemolytic anaemia. *Acta haematologica*, 91(3), 166-169.

## Webographies

- [1].<https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/13679-monocytes-definition>  
/consulté le 16/08/2020
- [2].Léontine R. (2014). La Granulopoïèse Origine Structure Fonctions Répartition.<https://slideplayer.fr/slide/1553323/>consulté le 16/08/2020
- [3].<https://www.google.com/search?q=Les+Mastocytes> /consulté le 16/08/2020
- [4].<https://www.google.com/search?q=Lymphocyte+T>/consulté le 16/08/2020
- [5].<https://www.google.com/search?q=Lymphocyte+b>/consulté le 16/08/2020
- [6].<https://www.google.com/search?q=cellule+nk>/consulté le 16/08/2020

---

# *Glossaire*

---

**Antigène kell :** est système de groupes sanguin lié au polymorphisme d'une protéine transmembranaire de l'érythrocyte.

**Bilirubine :** est un pigment jaune, produit de dégradation de l'hémoglobine (lors de la destruction des globules rouges) mais aussi d'autres hémoprotéines (cytochromes, catalases...). Son catabolisme est assuré par le foie.

**Bruite de galop :** c'est un bruit surajouté qui survient pendant le remplissage des ventricules c'est un symptôme pronostique péjoratif de l'insuffisance cardiaque.

**Cellule de hargraves :** typique du lupus érythémateux disséminé retrouvée dans le liquide synovial est un macrophage ou neutrophile qui a phagocyté le noyau d'une autre cellule.

**Cellules de Kupffer :** sont les macrophages<sup>1</sup> propres au foie et notamment au lobule hépatique où elles sont très nombreuses (jusqu'à environ 30 % de toutes les cellules hépatiques chez l'être humain<sup>2</sup>).

**chocoligo-anurique :** L'oligo-anurie qualifie une diurèse inférieure à 100 ml par 24 heures. Ces diminutions de sécrétions d'urine peuvent être liés à une défaillance du rein.

**Cordons des billroth :** un corps transversale de la rate permet de voir les diverses membrane et couches du tissu splénique.

**Ektacytométrie :** Cette technique permet d'étudier la déformabilité des globules rouges en fonction du milieu dans lequel ils se trouvent.

**Erythroblastopénie :** Anomalie sanguine caractérisée par la diminution ou la disparition des érythroblastes (cellules de la moelle osseuse spécialisées dans la synthèse de l'hémoglobine) et entraînant une anémie.

**Hémosidérinurie :** pigment ferrugineux insoluble provenant du catabolisme de l'hémoglobine qui laisse des traces dans les foyers hémorragiques anciens.

**Hypergammaglobulinémie :** augmentation du taux de gammaglobulines (fraction de protéines dont font partie les immunoglobulines supports des anticorps intervenant dans la défense naturelle de l'organisme) dans le sang.

**Hyperréticulocytose** : Augmentation du taux des réticulocytes sanguins au cours de la régénération médullaire de certaines anémies.

**L'anémie macrocytaire** : est une concentration sanguine insuffisante en hémoglobine dans laquelle les gr sont plus grands que leur volume normal.

**L'anémie microcytaire** : est l'un des nombreux types d'anémie caractérisée par de petits globules rouges (appelés microcyte).

**L'anémie normocytaire /normochrome** : diminution du taux d'hémoglobine dans le sang avec diminution dans la même proportion du nombre de GR.

**La pâleur** : est une couleur de la peau ou des muqueuses pouvant être causée par une maladie, un choc émotionnel ou stress, une stimulation, manque d'exposition à la lumière de soleil , anémie ou génétique, et due à un taux réduit d'oxyhémoglobine.

**L'ictère** : est synonyme de jaunisse, il correspond à une coloration jaune de la peau et des muqueuses due à l'accumulation dans les tissus de bilirubine. La première manifestation visible d'un ictère apparaît au niveau des conjonctives oculaires.

**L'haptoglobine** : protéine présente dans le sang et capable de se combiner avec l'hémoglobine. Sont aux (indice d haptoglobine.)augmente lors des agressions subies par l'organisme.

**L'hémoglobine (Hb)** : est une métalloprotéine contenant du fer, présente essentiellement dans le sang au sein de leurs globules rouges. Elle a pour fonction de transporter l'oxygène O<sub>2</sub> depuis l'appareil respiratoire (poumons, branchies) vers le reste de l'organisme Elle assure le transport d'autres gaz notamment le transport d'une partie du dioxyde de carbone CO<sub>2</sub> produit par la respiration cellulaire.

**Lupus érythémateux disséminé (LED)** : est une maladie systémique auto-immune chronique, de la famille des connectivites, c'est-à-dire touchant plusieurs organes, du tissu conjonctif, qui se manifeste différemment selon les individus. L'adjectif associé est lupique.

**Maladie de Gilbert** : Le syndrome de Gilbert est une maladie du foie légère assez courante qui est causée par une déficience héréditaire d'une enzyme faisant partie du métabolisme de la bilirubine.

**Mécanisme de mimétisme moléculaire :** est défini comme étant la possibilité théorique que les similitudes de séquence entre les auto-peptides étrangers et sont suffisantes pour entraîner la contre-activation de auto réactifs t ou b par dérivé d'agents pathogènes-peptides.

**Minkowski-Chauffard :** la maladie de Minkowski-Chauffard ou microsphérocytose héréditaire ou sphérocytose héréditaire est une maladie génétique, caractérisée par une anomalie des protéines constituant à membrane des globules rouges qui deviennent sphériques et fragiles, avec destruction intrasplénique, entraînant une anémie hémolytique chronique, un subictère et une splénomégalie.

**Polyarthrite rhumatoïde :** Maladie Auto immune commune, affectant principalement les femmes âgées de 40 à 60 ans, provoquant une inflammation chronique de l'articulation.

**Sclérose en plaque :** est une affection inflammatoire destructrice de la myéline qui conduit à une dégénérescence des fibres nerveuses.

**Splénomégalie :** Augmentation du volume de la rate. Les maladies qui affectent la rate sont très nombreuses et se traduisent habituellement par une splénomégalie, parfois par la disparition fonctionnelle ou anatomique de la rate.

**Syphilis :** ou variole est une infection sexuellement transmissible contagieuse, due à la bactérie tréponème pâle.