



Année : 2021

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Thèse N° : 38

SYNDROME D'EVANS AVANCÉES ET ACTUALITÉS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Monsieur SIYAR Hamza

Né le 14 Janvier 1995 à Casablanca

Pharmacien interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : syndrome d'Evans, PTI, AHAI, cytopénie auto-immune.

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِ
وآلِهِ
وَأَسَلَّمَ

سورة البقرة الآية 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdolkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

de la EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdolkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique

Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Noureddine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Enseignant militaire

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Enseignant militaire

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Enseignant militaire

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie

Enseignant militaire

Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie

Enseignant militaire

Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*

Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

Enseignant militaire

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

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

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

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV

Enseignant militaire

Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBO Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*

Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne

Enseignant militaire

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Enseignant militaire

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

Enseignant militaire



Dédicaces



Je dédie cette thèse à...

*À mes très chers parents
Khadija, hassan, malika*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes
meilleures reconnaissances.*

*Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source
intarissable d'amour et de sacrifice.*

*J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie
personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.*

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.

À ma très Cher sœur Fatima Zahra

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et prospérité que vous méritiez.

À tous mes oncles et mes cousins

Que ce travail puisse vous exprimer mon profond attachement, mon amour et mon respect.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

À Toute la famille SAATI, SIYAR, WARRAK

À mes très chers amis

*Mohammed, Ismail, Badaoui, Issam, Hadrati, Yassine, Mourad,
Amina, Hamza*

À tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des confrères sur qui je
peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À tous mes amis et camarades de promotion
À tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail*



Remerciements



*À Allah Tout puissant Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin Je vous dois ce que je suis
devenue Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.*

À

*NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR SOUAD BENKIRANE
PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en
acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le
témoignage de notre haute considération, de notre profonde
reconnaissance et de notre sincère respect.*

À

NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR AZLARAB MASRAR
CHEF DE SERVICE HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
CHU

Merci pour m'avoir accueilli dans votre service et pour m'avoir accepté ce sujet de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée du début à la fin du travail et pour votre disponibilité.

Vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.

Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infailible, merci d'avoir trouvé les mots qu'il faut aux moments qu'il faut.

Je n'oublie pas enfin votre aide précieuse dans la relecture et la correction de ma thèse.

Je vous prie de trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

À

*NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR
LE PROFESSEUR ABDELLAH DAMI PROFESSEUR
DE BIOCHIMIE*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très
aimable, votre volonté d'enseigner et à votre profonde humanité.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
admiration ainsi que notre gratitude.*

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.

À

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MADAME LE PROFESSEUR Anass JEALDI

PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, chère maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime



Liste des abréviations



AIRE : Autoimmune regulator
APECED : Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis and ectodermal dystrophy
APS1 : Autoimmune polyglandular syndrome 1
AR : Autosomique récessif
BCL : B-cell lymphoma
BCR : B-cell receptor
BEACH : Beige and Chediak-Higashi
CASP : Caspase
CD : Cluster de différenciation
CHAI : CTLA-4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration
CLR : C-type lectin receptor
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CVID : Common variable immune deficiency
DAMP : Damage-associated molecular pattern
DICV : Déficit immunitaire commun variable
DIP : Déficit immunitaire primitif
FITC : Fluorescein isothiocyanate
FOXP3 : Forkhead box P3
FYVE : Domaine protéique nommé d'après les 4 protéines dans lesquelles il a été initialement décrit : Fab 1, YOTB, Vac 1, EEA1
G6PD : Glucose 6 phosphate déshydrogénase
HNA : Human neutrophil alloantigen
IDO : Indolamine 2,3 dioxygénase
IFN : Interféron
IgIV : Immunoglobulines par voie intraveineuse
IL : Interleukine
IL2R α : Chaîne α du récepteur de l'interleukine 2
IPEX : Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked
JAK : Janus kinase
LDH : Lactate dehydrogenase
LPS : Lipopolysaccharide
LRBA : Lipopolysaccharide-responsive, Beige-like anchor protein

LYST : Lysosomal trafficking regulator
MAIGA : monoclonal antibodies immobilization of granulocyte-antigen assay
MAIPA : Monoclonal antibody immobilization of platelet-antigen assay
NBEAL : Neurobeachin-like
NFKBIA : Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
NK : Natural killer
NLR : NOD-like receptor
PAMP : Pathogen associated molecular patt
PARP4 : Poly (ADP-ribose) polymerase 4
PBS : Phosphate buffered saline ou solution saline tamponnée par le phosphate
PRR : Pattern recognition receptor
SAPL : Syndrome des anti-phospholipides
SCID : Severe combined immunodeficiency
STAT3 : Signal transducer and activator of transcription 3
TCR : T-cell receptor
TGFβ : Transforming growth factor β
TLR : Toll-like receptor
TNFR : Tumor necrosis factor receptor
TNFα : Tumor Necrosis Factor α
Treg : Lymphocytes T régulateurs
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus d'immunodéficience humaine
WDFY4 : WD and FYVE zinc finger domain containing protein 4
YVKM : lysine, tyrosine, valine, méthionine



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: les causes corpusculaires et extra-corpusculaire de l'anémie hémolytique[1].	3
Figure 2: montre les quatre principales stratégies qui permettent le contrôle des récepteurs auto-réactifs au niveau des différentes étapes de différenciation des LB et LT.	13
Figure 3: organisation des centres germinatifs[24].	17
Figure 4: montrant la reconnaissance et la liaison des lymphocytes T Cytotoxiques par leur FAS au FASL des cellules cibles et mécanisme d'Apoptose par les deux voie FAS dépendante et perforine, granzyme Dépendant[27].	19
Figure 5: modèles standards de l'inhibition exerce par CTLA4 par voie extrinsèque, liaison en premier entre CMH-peptide s'ensuit une costimulation CD28/B7. Lors de cette stimulation on a l'apparition du CTLA4 qui libère CD28 de B7 avec transmission de signal intracellulaire d'inhibition arrêtant ainsi la prolifération selon braking et al[36].	21
Figure 6: montre le LT en état d'inhibition vis-à-vis des cellules tumorales avec liaison du B7-1(CD80) /CD28 et B7-2(86) /CTLA4 et CMHp/TCR induisant une inactivation des cellules T, cas de blocage du CTLA4 entraîne l'activation des cellules T est destruction des cellules tumorales d'après Terese Winslow LLC U.S. govt	22
Figure 7: montrant les différentes étapes d'activation de phosphorylation du STAT3 lors de l'action de IL6 jusqu' à l'activation du STAT3 et pénétration intracellulaire pour agir en activant ou inhibant la transcription de certains gènes.	24
Figure 8: critères simplifiés de diagnostic d'hépatite auto-immune[68].	33
Figure 9: cytologie de la moelle osseuse d'un patient atteint de myélome multiple montrant des nombreux plasmocytes, la plupart des cellules ont une chromatine matures, petit rapport N/C, aspect en flammes[97].	41
Figure 10: principe de la méthode MAIPA :1/un panel des plaquettes comportant divers types de glycoprotéines.2/ sont incubée avec le sérum contenant l'anticorps dirigée contre les glycoprotéines, si il y a des anticorps il vont se liée à la zone HPA(Human platelet antibody),3/après addition d'un anticorps dirige contre le glycoprotéines GPIIb/IIIa(Moab) cette anticorps va servir de support d'attachement sur la plaque de micro-titration(microplate), 4/après la formation de ce complexe ce complexe est isolée par une solubilisation des membranes plaquettaire par le triton-x100(détergent permettant de rendre perméable les membranes cellulaires) ainsi le complexe isolée est capturée par l'anticorps dans la microplaque utilisant un anticorps dirige contre la fraction cristallisable anticorps anti-Moab, 5/ la révélation est effectuée par a un anticorps marquée par la peroxydase dirigée contre la fraction cristallisable de l'anticorps anti-HPA[116].	48

Figure 11: principe de fonctionnement de Cytometrie en flux avec des rayons dispersée a 90 degré (SSC) du a la présence des granulations informe sur la complexité de la cellule, FSC correspond à la détection dans le même axe et qui permet de détermine la taille de la cellule[135]..... 54

Figure 12: mécanisme d'action Ig IV au cours des maladies auto-immune ou inflammatoire[166]..... 63

Liste des Tableaux

Tableau 1 : le mode de transmission des gènes est varié autosomique dominant (AD), autosomique récessif(AR) ou récessif liée au chromosome X (XR), AIRE (régulateur de l'auto-immunité) ; APECED(polyendocrinopathie auto-immune candidose et dystrophie ectodermique);FOXP3(forkheadboxP3),IPEX(immunodérégulation,polyendocrinopathie,entéropathie liée a l X; CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; CHAI CTLA-4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration ; LRBA lipopolysaccharide-responsive, Beige-like anchor protein ; CVID common variable immune deficiency ; STAT signal transducer and activator of transcription ; GOF (gain of function) ; RALD RAS-associated lymphoproliferative disease; ALPS autoimmune lymphoproliferative syndrome ; FASLG fas ligand ; CASP10 caspase[20]..... 15

Tableau 2 : maladies associés a la familles des proteins BEACH, LYST (Lysosomal trafficking regulator, NBEA(Neurobeachin), NBEAL(Neurobeachin-like) WDFY4(WD and FYVE zinc finger domain containing protein 4), WDR81(tryptophane acide aspartique repeat 81), CAMRQ (cerebral ataxia mental retardation with or without quadrupedal locomotion)[20]. 23

Tableau 3 : profils épidémiologiques des différentes travaux publiées on peut constater la variation de la prédominance par rapport aux adultes et enfants [20] 26

Tableau 4 : principaux tests biologiques permettant de faire le diagnostic du syndrome d'Evans[20]..... 47



Sommaire



Introduction	1
I. Définition du syndrome d'Evans	2
II. Anémie hémolytique	2
III. Thrombopénie immunologique	4
Historique.....	6
Physiopathologie.....	11
I. Rappels immunologiques	12
1. Immunité humorale	13
2. Immunité cellulaire	14
3. Tolérance centrale	15
4. Tolérance périphérique	16
II. Atteinte du gène aire (autoimmune regulator) et défaut de sélection négatif	18
III. Déficit dans la voie FAS.....	18
IV. déficits en FOXP3 et altération de la fonction des LT régulatrice	19
V. Impact du CD25.....	20
VI. CTLA4 et modulation	20
VII. Déficit en Lipopolysaccharide responsive beige like anchor (LRBA).....	22
VIII. activation excessive du STAT3(signal transducer and activator of transcription3)	23
Epidémiologie	25
Tableau clinique	27
Classification du syndrome d'Evans.....	29
I. Syndrome d'Evans primaires	30
II. Syndrome d'Evans secondaires	30
1. Lupus et syndrome d'Evans	30
2. Hépatite auto-immune et syndrome d'Evans.....	32
3. Leucémie lymphoïdes chroniques et syndrome d'Evans	34
4. Enfant, adulte et syndrome d'Evans	36
5. Thyroïdites de Hashimoto et syndrome d'Evans.....	37
6. La grossesse et syndrome d'Evans	38
7. Myélome multiple et syndrome d'Evans.....	40
8. Covid19 et syndrome d'Evans.....	41

Diagnostic du syndrome d'Evans.....	44
III. Diagnostic biologique de l'anémie hémolytique auto-immune.....	45
IV. Diagnostic biologique de la thrombopénie immunologique	45
V. Diagnostic biologique de la neutropénie auto-immune	46
VI. Approche diagnostic du syndrome d'Evans	47
VII. Difficultés de diagnostic	51
1. Incidence et manifestation de Coombs faux négatifs	51
2. La sensibilité du test de Coombs	52
3. Test de Coombs négatifs	53
3.1.1. IgG non détectables.....	54
3.2. Faibles affinités des anticorps IgG	56
3.3. Isolement IgA ou IgM monomérique (faible poids moléculaire) anticorps chauds	56
3.4. Hémolyse cellulaire médiée par la voie de Natural killer	57
4. faux positifs (test de Coombs)	57
Diagnostic différentiel	58
I. Micro angiopathie thrombotique	59
II. Anémie suite à l'hémorragie induite par la PTI.....	59
III. Carence vitaminique	59
IV. Syndrome myélodysplasique.....	60
V. Hémoglobinurie paroxystique nocturne	60
Traitement.....	61
I. Prise en charge clinique du syndrome d'Evans chez les adultes	62
1. Traitement de premières lignes	62
1.1. les corticoïdes	62
1.2. IgIV.....	62
2. Traitement de deuxièmes lignes.....	64
2.1. Rituximab	64
2.2. Splénectomie	65
2.3. Immunosuppresseur.....	65
2.4. Transplantation des cellules hématopoïétiques.	66

2.5. Stimulation de la moelle osseuse par de la thrombopoïétine et l'érythropoïétine	67
2.6. Anticoagulant.....	68
3. La prise en charge du syndrome d'Evans pendant la grossesse.	70
Complication.....	71
I. Médiane de survie	72
II. La prise en charge des complications	72
III. Hémolyse et survie	73
Conclusion.....	75
Résumés.....	77
Références	81



Introduction



Notre système immunitaire aide à maintenir l'intégrité du corps et à résister aux attaques externes de micro-organismes pathogènes Il peut également déceler les menaces Comme les cellules cancéreuses à l'intérieur de l'organisme la dérégulation de la balance d'équilibre du système immunitaire entraîne une non connaissance du soi en le considérant comme étranger induisant ainsi une réponse immunitaire contre l'organisme, sachant que la majorité de ces dysrégulations sont poly-factorielles. On trouve quelques maladies auto-immunes mono-factorielles. Il concerne surtout des gènes s'impliquant de la maturation et du développement et la sélection des lymphocytes T soit au niveau centrale ou périphérique l'étude génétique a permis d'identifier pas mal de gènes concernés et leur rôle dans le dysfonctionnement et du contrôle des mécanismes de tolérance STAT3, FAS, CD25, CTLA4, FOXP3, AIRE ET LRBA.

L'intérêt de cette thèse est dû à ce que le syndrome d'Evans agit en détruisant les cellules sanguines principalement les globules rouges et les plaquettes par des mécanisme complexes est impliquant plusieurs facteurs en rapport avec la maladie et ces atteintes sont rares et chroniques avec des intervalles de réponse au traitement et des rechutes. Le pronostic vital du syndrome d'Evans est péjoratif.

L'objectif de notre travail est de rapporter les aspects physiopathologiques, épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques du syndrome d'Evans.

I. Définition du syndrome d'Evans

Correspond à une association d'anémie hémolytique auto-immune et de purpura thrombopénique auto-immune avec la présence dans des rares cas de neutropénie auto-immune.

II. Anémie hémolytique

Il s'agit d'une diminution du taux d'hémoglobine chez l'homme valeur normale entre 13-18 g/l, chez la femme 12-16 g/l et le nouveau née 14-23 g/l.

L'hémolyse correspond à une destructions des globules rouges avant la fin de leur durée de vie (120jours) sur le plan biologique on aura trois paramètres reflétons l'hémolyse l'augmentation de LDH libérée par les globules rouges lysées, l'augmentation de la bilirubine

non conjugue lors de la destruction des globules témoignent que le foie est dépassé avec diminution des capacités de conjugaison et un haptoglobine effondrée ces concentration diminue lors du transport de l'hémoglobine ver le foie ce type d'anémie peuvent être d'origine centrale médullaire ou périphérique(cas du SE)

Les causes d hémolyse peuvent être corpusculaire ou extra-corpusculaire classification des anémies hémolytiques.

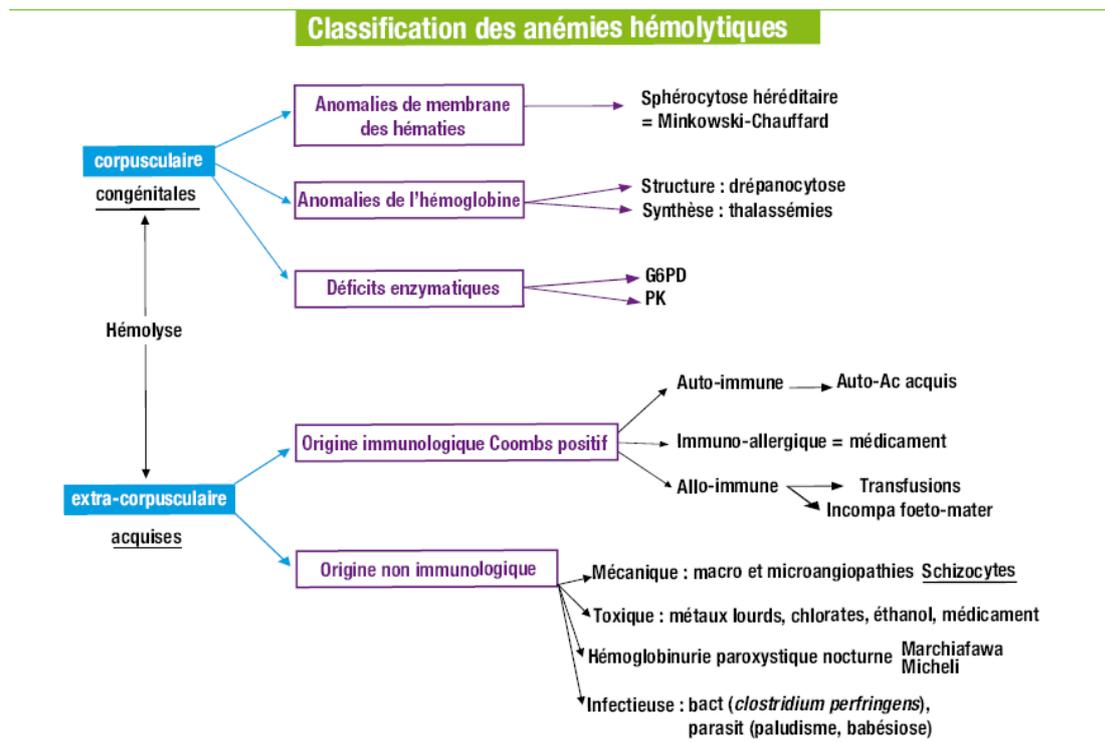


Figure 1: les causes corpusculaires et extra-corpusculaire de l'anémie hémolytique[1].

Le frottis sanguin peut aider énormément en cas d'hémolyse paludique, toxique et déficits de G6PDH (présence de corps de Heinz), drépanocytose (hématie falciforme), mécanique(schizocytes), sphérocytose héréditaire(sphérocyte), avec études des anomalies de taille de couleur et d'inclusion intra-érythrocytaire ainsi les autres outils de diagnostic peuvent aider énormément.

Ainsi que pour les anémies hémolytiques d'origine immunologique on utilise le test de Coombs direct (TDA) est indirect qui permet de détecter l'anticorps concerne aussi les fractions du complément mais il présente certaines limites du fait d'un grand nombre d'anticorps IgM se détache des hématies d'où l'intérêt de chercher ces anticorps dans le sérum test de Coombs indirect, la classe d'anticorps IgM laissent leur compléments lorsqu'il se détache ainsi un test Coombs avec complément positif est un signe d'anticorps IgM, d'où l'intérêt de compléter la recherche par la recherche sérique, les épreuves d'élution fixation pour mettre en évidence les caractères auto-immunes.

Les marqueurs d'hémolyses (haptoglobine, BNC et LDH) ont une sensibilité élevée, en association avec le test de Coombs permettent de poser le diagnostic.

L'hémolyse se déroule selon deux mécanismes cytotoxiques dépendantes des anticorps, et d'autre part la phagocytose qui se déroule dans le système réticulo-endothéliales parfois partielles ce qui reste des globules rouges est détruite par la rate, pour les IgG sera responsable d'une hémolyse dans la rate en raison de la faible activation du système complément, les IgM qu'on a eu induit une hémolyse dans les vaisseaux par activation rapide du complément mais il est rapidement contrôlé par les substances régulatrices ce qui n'atteint pas le niveau clinique, pour les IgM l'hémolyse est majoritairement au niveau du foie en raison de la présence d'une concentration importante des récepteurs des compléments au niveau des cellules de Küpffer[2].

III. Thrombopénie immunologique

Correspond à une diminution des taux de plaquettes à un seuil inférieur à 150 G/L, la thrombopénie immunologique du syndrome d'Evans est d'origine périphérique mais avant tout il faut éliminer les autres causes de thrombopénie infectieuse, médicamenteuse, cancer, maladie auto-immune ainsi que les thrombopénies post-transfusionnelle ou materno-fœtale. Sans oublier les étiologies d'origine centrale dont revêt la carence en vitamines B12 ou folate, l'envahissement médullaire (métastase), syndrome myélodysplasique, thrombopathie acquise ou constitutionnelles.

En cas d'absence d'étiologie centrale les causes qui peut être une séquestration splénique, une CIVD (hyperconsommation) ou destruction (syndrome d'Evans), le test de DIXON permet de détecter les anticorps dirigés contre les plaquettes c'est l'équivalent du test de Coombs direct. Supplanté par le test de MAIPA (monoclonal antibody immuno-mobilization of platelets antigen assay) plus spécifique et renseigne sur l'antigène cible.

Il existe des neutropénies auto-immunes dues à certains anticorps qui ciblent le HNA (Human neutrophil antigen) 1,2,3,4,5 et qui peut toucher aussi les progéniteurs précoces de la lignée granuleuse en fonction des progéniteurs touchés on aura la profondeur de l'atteinte, le test de MAIGA (monoclonal antibody immuno-immobilization anti-granulocytes) test très spécifique pour déterminer l'antigène cible[3].



Historique



Le syndrome d'Evans avait plusieurs explications quelques auteurs suggéraient plusieurs mais plusieurs de ces hypothèses manquaient de preuve solide.

Les uns parlaient que ce syndrome avait une grande incidence chez les femmes et c'était une entité liée à l'hérédité il a été rapporté quelques cas des enfants atteints avec présence de certains membres de leurs famille atteints en faisant signe à une transmission par voie transplacentaire [4] .

Il est clair de nos jours que les plaquettes sont formés à partir du cytoplasme des mégacaryocytes démontrée par J.H [5] , l'absence des plaquettes autour du mégacaryocyte et la diminution des granules était un facteur en faveur du purpura thrombopénique immunologique et était interprété comme un facteur expliquant la diminution du taux des plaquettes et ainsi la composante plaquettaire de la maladie [6] .

Il a été émis des hypothèses se basant sur le rôle de la rate dans ces atteintes des lignées sanguines en se basant à ce qu'après une splénectomie on se trouve devant une situation de thrombocytose d'où l'intérêt que la rate aura un rôle de sécrétion d'hormones impliquée dans la diminution de la lignée plaquettaire mais il a été abandonné très rapidement ce propos pour manque de preuve, ainsi qu'une objection à cette idée dû à la présence chez certains patients de PTI et quelque fois leucopénies associées avec une anémie hémolytique auto-immune [7] ce qui supposait qu'il y a un mécanisme associé l'un impliqué dans la destruction excessive des globules rouges et l'autre en rapport avec les plaquettes ce qui permet d'expliquer la présence de deux mécanismes l'un qui atteint les globules rouges et l'autre les plaquettes et les leucocytes.

Une phagocytose anormale des plaquettes par les macrophages fut observé [8] dans la rate mais ne permettent pas la quantification du taux de destruction in vivo et des études histologiques des patients atteint par un PTI par fixation des préparations de la rate montrait qu'il n'y a pas une phagocytose excessive in vivo [9] ainsi la rate joue un rôle dans la PTI mais le mécanisme de la stimulation reste inexpliqué.

Troland et Lee [10] et d'autres équipes ont rapporté l'apparition d'une thrombocytopénie chez les animaux qui ont été injectés par des extraits de la rate, d'autres part des équipes ont pas pu prouver que l'extrait de la rate induisait plus de thrombocytopénie que d'extrait d'autres tissus [11], des données concernant ces petites thrombose multiples, fut testé par des biopsies de la peau chez les patients avec PTI a permis de montrer que la présence de ces petits thrombus n'ont pas d'effets sur les artérioles et les capillaires [12].

L'hypothèse la plus convaincante est celle qui parle d'une augmentation de la consommation ou baisse de la production et la consommation excessive des éléments sanguins, ce qui montre que la rate n'est pas seule responsable ainsi que pour certains patients splénectomisés qui ne montraient pas d'amélioration [13], et d'autres patients qui ont vu disparaître leur purpura continuaient d'avoir le syndrome d'Evans

La destruction excessive des plaquettes fut corrélée à la présence de quelques petits fragments des plaquettes dans quelque localisation du corps. Ce qui a été décrit par Singer [14] ne représentait que des faibles proportions de thrombocytopénie

La fréquence de l'association de l'AHAI et la PTI [7], dans lesquelles on trouve des anticorps dirigés contre les hématies est importante ce qui laisse suggérer qu'il existe un mécanisme commun responsable du syndrome d'Evans.

Le premier à décrire le syndrome d'Evans en 1951 c'était le docteur Evans [15], par une étude incluant une série de patients qui avaient le PTI et l'AHAI et qui avaient un test d'agglutination des globules rouges qui montraient que les globules rouges étaient sensibilisés (test de Coombs) par l'antiglobuline et des patients avec des purpuras pour essayer de mettre en évidence la relation entre ces deux dérégulations (AHAI et PTI) ce qui permet de diviser les patients en 5 groupes :

- 1) Groupe 1 : avec 10 patients qui correspondent à des patients avec AHAI sans thrombocytopénie.
- 2) Groupe 2 : avec 4 patients qui correspondent à des patients avec AHAI associée à une thrombocytopénie et sans purpura.
- 3) Groupe 3 : avec 4 patients qui correspondent à des patients avec AHAI avec thrombocytopénie et purpura.
- 4) Groupe 4 : avec 6 patients qui correspondent à des patients avec thrombopénie et purpura et test positif à l'antiglobuline du sérum.
- 5) Groupe 5 : avec 5 patients qui correspondent à des patients avec thrombocytopénie et purpura et test négatif à l'antiglobuline du sérum

Dans cette étude Evans et son équipe avaient défini les critères de diagnostic de l'AHAI et la PTI :

• **Les critères de diagnostic de l'AHAI selon Evans :**

- 1- Présence d'anémie avec une réticulocytose, augmentation de la bilirubine sanguine et l'urobilinogène fécale.
- 2- L'absence d'antécédent familial d'AHAI.
- 3- Une preuve immunologique qui met en évidence la sensibilisation des globules rouges par des anticorps actifs à 37° C.
- 4- La destruction rapide des globules rouges lors de la transfusion.

• **Les critères de diagnostic du PTI selon Evans :**

- 1- La présence du purpura avec une hémorragie prolongée et diminution de la coagulation avec les patients avec une thrombopénie.
- 2- Augmentation des taux des mégacaryocytes suite à une aspiration médullaire.
- 3- Manque d'évidence que la thrombopénie est dû à une cause toxique exogènes ou une cause secondaire qui est associée à la thrombopénie.

L'explication d'Evans dans ces études qu'il existe une relation forte entre l'AHAI et la PTI avec purpura d'une part l'AHAI avec sensibilisation des globules rouges Coombs positif est souvent associée avec une PTI et d'autre part la PTI est souvent associée ou non avec l'AHAI.

L'AHAI I est dû à la présence des anticorps, et cette association fréquente des deux laisse suggérer qu'il est dû à un anticorps dirigé contre les plaquettes, la similarité de l'évolution entre ces deux entités avec et sans splénectomie renseigne qu'il existe un mécanisme causatif commun.

La démonstration par des études antérieures que l'injection d'anticorps anti-plaquette chez l'animal produit une thrombopénie[16] et ceci est valable aussi pour les humaines.



Physiopathologie



I. Rappels immunologiques

Le système immunitaire a la capacité de produire plusieurs récepteurs qui peuvent détecter et neutraliser tous les produits chimiques qui pénètrent dans le corps humain. Certains de ces récepteurs reconnaîtront inévitablement des composants uniques à notre corps. Cette non connaissance du soi induira une réponse contre les cellules de l'organisme.

La première ligne de défense de l'organisme est l'immunité innée, Identifie les motifs moléculaires hautement conservés liés aux pathogènes (ou PAMP pathogene associated molecular patterns) ou cellules endommagées (ou DAMP dangers associated molecular patterns) via des récepteurs constants ou PRR (pour la pattern recognition receptor), nombreux récepteurs ont été décrit comme le TLR (toll-like receptors), CLR (c-type lectin receptors) et les NLR (NOD-like receptors) et les RLR (retinoic acid inducible gene-I like receptors).

Ce polymorphisme porte par les différent cellules de l'immunité innée comme les cellules dendritiques et les macrophages et d'autres qui ne sont pas impliquées, le système inné est une voie qui permette d'activer l'immunité adaptatif et suite à la rencontre des antigènes du matériels génétiques des éléments du non soi induit une inflammation et à la production d'anticorps [17]

L'immunité adaptatifs est composée en deux grandes types de cellules les lymphocytes B et les lymphocytes T qui portent à leur surface des récepteurs qui permette la reconnaissance du non soi malgré la diversité des agents pathogènes suite au modification somatique qui entraîne une multitude des récepteurs capables de cibler un grand nombre antigène, au même temps il existe des mécanismes de contrôles (figure 1).

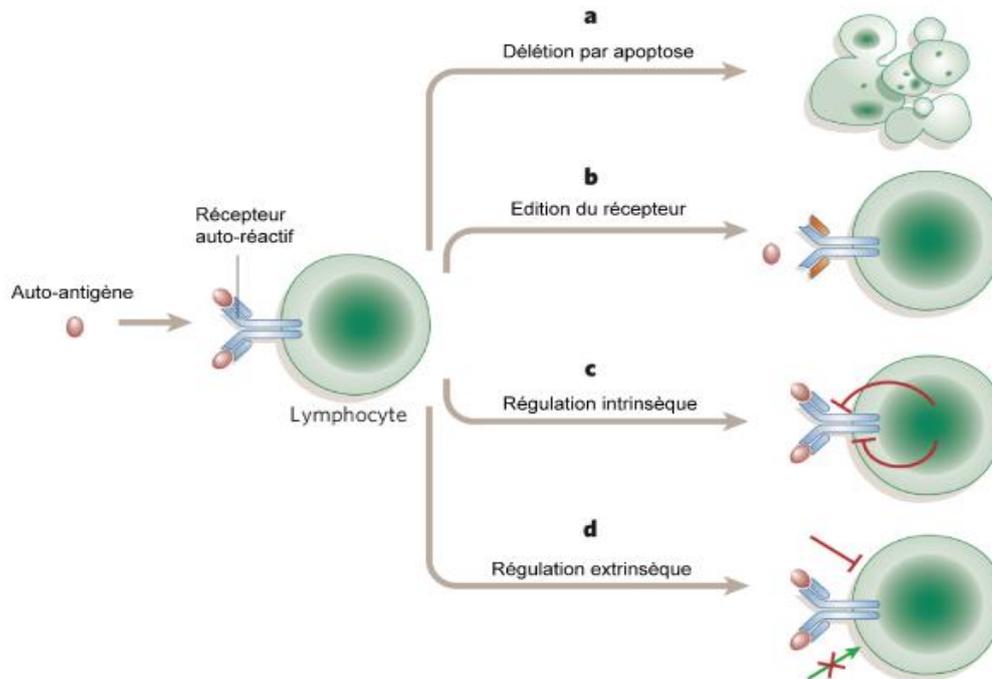


Figure 2: montre les quatre principales stratégies qui permettent le contrôle des récepteurs auto-réactifs au niveau des différentes étapes de différenciation des LB et LT.

A, élimination des cellules suspectes via apoptose. **B**, les récepteurs ont subi une modification de synthèse permettant l'Édition des nouveaux récepteurs. **c**, modification intracellulaire permettant de modifier la biochimie et la génétique ce qui aura comme effet affaiblissement de l'activité du récepteur a activé la cellule **d**, capacité du système immunitaire à produire des anticorps neutralisant ces récepteurs ou la diminution d'accès de ces cellules aux facteurs indispensables selon [18].

1. Immunité humorale

Le développement des lymphocytes T et B passe par différents points de contrôles, qui peuvent réguler le nombre des cellules autoréactives autour d'eux. Stratégies utilisées La limite du catalogue B comprend la version du récepteur des cellules B (BCR), L'endroit où la chaîne lourde d'immunoglobuline est réorganisée; Si la cellule B de la cellule B peut également changer BCR reconnaît les auto-antigènes. Ces mécanismes limitent grandement

Les cellules pré-B se développant au stade de cellules B immatures dans la moelle osseuse hématopoïétique. Ensuite, les lymphocytes B immatures subissent un réarrangement de la chaîne Léger, réduisant encore leur auto réactivité. Enfin, la modulation du signal de survie et L'induction des programmes pro-apoptotiques empêche le développement de B immatures auto-réactif en cellules B matures.

2. Immunité cellulaire

Lors des étapes de développements des lymphocytes T ils seront en étroite contact avec le CMH (complexe majeure d histocompatibilité) présent chez les cellules épithéliales du cortex thymique uniquement les LT ayant une affinité suffisante au complexe CMH-peptide poursuivra son développement on parle de sélection positive, ensuite les LT survivant passeront au niveau de la médulla thymique les cellules ayant une forte affinité aux auto-antigène meurent ou devienne LT régulatrice FOXP3 les cellules FOXP3 positifs sont à l'origine de la tolérance périphérique [19]. L'équilibre entre les cytokines et les signaux de stimulation et de costimulation et des signales d'inhibitions sont nécessaires pour le contrôle des LTr[18].

Le déséquilibre immunologique permet l'échappement de certains lymphocytes auto réactifs générant ainsi des pathologies auto-immunes. Ces maladies ont une incidence globale sur la population de 5%, on peut les diviser en deux types ceux responsable d'une atteinte systémique (lupus et sclérodémie systémique) et en maladie localisée au organes (syndrome de gougerot, sclérose en plaque). Les syndromes auto-immunes monogéniques sont rarement présent mais ils ont joué un rôle essentiel dans la compréhension du fonctionnement et l'équilibre du système immunitaire ce qui a permis de déceler des mutations géniques permettant d'expliquées ces dérégulations, aperçus des principaux syndromes auto-immunes monogéniques (tableau 1)

Tableau 1 : le mode de transmission des gènes est varié autosomique dominant (AD), autosomique récessif(AR) ou récessif liée au chromosome X (XR), AIRE (régulateur de l'auto-immunité) ; APECED(polyendocrinopathie auto-immune candidose et dystrophie ectodermique);FOXP3(forkheadboxP3),IPEX(immunodérégulation,polyendocrinopathie,enteropathie liée a l X; CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; CHAI CTLA-4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration ; LRBA lipopolysaccharide-responsive, Beige-like anchor protein ; CVID common variable immune deficiency ; STAT signal transducer and activator of transcription ; GOF (gain of function) ; RALD RAS-associated lymphoproliferative disease; ALPS autoimmune lymphoproliferative syndrome ; FASLG fas ligand ; CASP10 caspase[20].

Gène	Mode de transmission	Maladie	Mécanisme et/ou population cellulaire touchée	Tolérance
AIRE	AR	APECED	Sélection négative des thymocytes	Centrale
FOXP3	XR	IPEX		
CD25	AR	IPEX-like	Lymphocytes T régulateurs	Périphérique
CTLA-4	AD	CHAI		
LRBA	AR	CVID8		
STAT3	AD, gain de fonction	STAT3 GOF	Lymphocytes T régulateurs	
STAT5b			Activation accrue des voies de signalisation intracellulaires	Périphérique
STAT1	AD, gain de fonction			
FAS	AD et/ou somatique	ALPS-FAS, sFAS		
FASLG	AD	ALPS-FASLG	Lymphocytes T activés	Périphérique
CASP10	AD		Contraction de la réponse immunitaire	Apoptose médiée par FAS
NRAS	somatique	RALD		
KRAS	somatique		Lymphocytes T	Périphérique

3. Tolérance centrale

Au cours de la différenciation des lymphocytes B dans la moelle osseuse ils sont constamment soumis à des contrôles pour évaluer les capacités des chaînes μ (IgM) issus des réarrangements des chaînes lourdes a formé un pre-BCR suite à l'association avec des chaînes légères λ et donnée lieu à un pre-BCR fonctionnel, si cette pre-BCR est capable de se liée à des molécules chargées négativement au sein des cellules stromales un signal de prolifération sera envoyé et une exclusion allélique [21] sera mise en place témoignant que ce pre-BCR satisfait les conditions.

Dans la majorité des pré-BCR ne possèdent pas un pré-BCR fonctionnel d'où le rôle important des réarrangements jusqu' à obtention des pré-BCR fonctionnel et sans auto-réactivité par des réarrangement des chaînes légères ainsi que les chaînes lourdes jusqu' à l'obtention c'est une suite de destruction et des réarrangements mais ça n'empêche qu'il sort au niveau périphérique 15% des cellules B immatures et parfois auto-réactifs[22].

Pour les lymphocytes T le thymus qui participe au développement et à la différenciation des lymphocytes T en provenance de la moelle osseuse, les progéniteurs précoces perdent leur action et se transforment en double négatif(CD4- ET CD8-) avec pré-TCR qui va être évalué pour vérifier sa capacité à transmettre le signal ensuite les thymocytes expriment à leur surface CD4 et CD8 double positifs ensuite il y a réarrangement du gène TCR α par une sélection positive pour vérifier l'affinité avec les peptides présentés par le CMH si existence d'affinité donc échappement à l'apoptose ensuite passage vers la médulla thymique et les thymocytes subissent une sélection négative ceux qui sont auto-réactifs meurent et d'autres ayant une faible affinité continuent leur différenciation jusqu' à des cellules CD4 helper portant le CMH II ou CD8 cytotoxique restreinte par le CMH I [23], certaines cellules avec des fortes affinités au auto-antigènes dont on trouve FOXP3 , deviennent des cellules régulatrices.

4. Tolérance périphérique

Les lymphocytes B immatures provenant de la MO et subissent une chimio-attraction par la rate les cytokines jouent un rôle important dans l'organisation générale de la rate et des follicules CXCR5 et CCR7, les lymphocytes B qui reconnaissent l'antigène à ce niveau subissent l'apoptose et les non réactifs donnent lieu au centre germinatif avec l'aide des lymphocytes T, dans la zone sombre du centre germinatif vont proliférer et subir une commutation isotypique ainsi qu'une maturation d'affinité par hypermutation somatique, et se différencient en plasmocytes et cellules mémoires(figure 2).au niveau de la zone claire les cellules dendritiques folliculaires présentent l'antigène et sélectionnent les LB les plus fonctionnels .une dernière phase peut avoir lieu, une sélection négative des LB auto-réactifs afin d'éviter le développement des maladies auto-immunes [22].

Organisation schématique des centres germinatifs

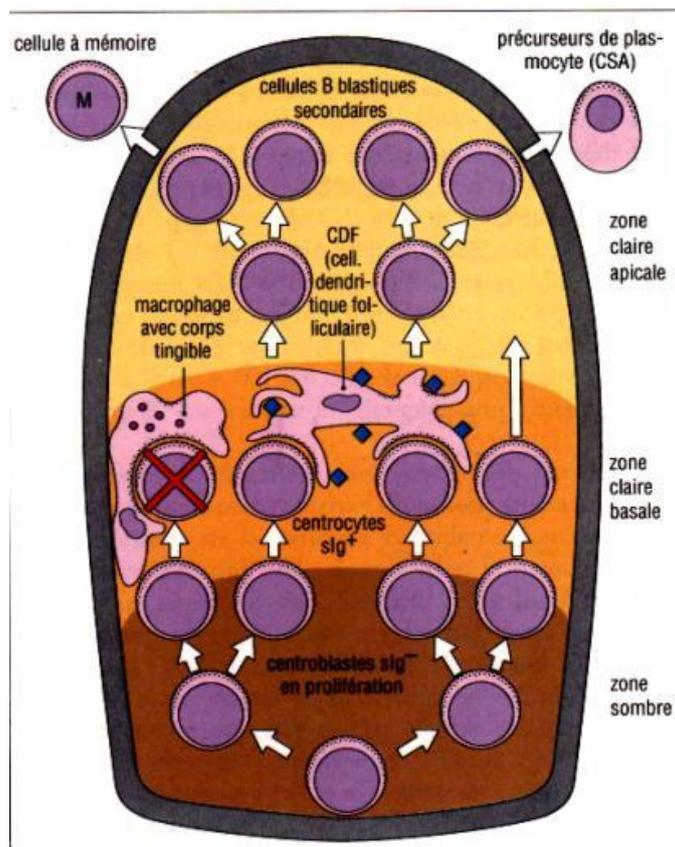


Figure 3: organisation des centres germinatifs[24]

Pour les lymphocytes T malgré la sélection négative dans le thymus il possède une affinité modérée aux auto-antigènes malgré leur éloignement de la périphérie, d'où l'existence d'une tolérance périphérique pour éviter une lymphoprolifération, un autre mécanisme vient s'appuyer sur la nécessité d'une costimulation ou la présence des cytokines pour permettre les réponses immunitaires (IL2, CD86, CD80) présentes au niveau des cellules présentatrices d'antigènes, ainsi que le CTLA4 qui participe au maintien de la tolérance périphérique et son déficit est impliqué dans le syndrome d'Evans.

II. Atteinte du gène aire (autoimmune regulator) et défaut de sélection négatif

On a vu précédemment que pour les lymphocytes T subissent deux sélection une première positif et une deuxième négatif ce gène joue un rôle important dans la sélection négatif au niveau du thymus, il est responsable de l'exposition des antigènes par les cellules épithéliales de la médulla en association avec CMH I et CMH II au cours de la sélection négatif [25], il s'agit d'un mécanisme en cours d'études et qui atteignent certains région de la chromatine [26].

Le rôle de l'AIRE est très important dans l'éducation des lymphocytes T dû soi et la tolérance immunitaire qui donne selon thorpe et al au moins deux de ces atteintes : hypo-parathyroïdie auto-immune, insuffisance surrénales, candidose cutanéomuqueuse d'autres atteint diabète type I, gastrite, vitiligo thyroïdite, hépatite

III. Déficit dans la voie FAS

La voie FAS-FAS ligand est impliqué dans l'élimination et l'apoptose des cellules anormales et toute anomalie dans cette voie entraînent des clones cellulaires qui induisent des syndromes lymphoprolifératives et des maladies auto-immunes, est ceci atteint préférentiellement les lignées hématopoïétiques :AHAI , neutropénie immunologique et la thrombopénie avec des proportions variables [27], sur le plan biologique on trouve des patients avec augmentation des interleukines surtout 10, des cobalamines B12, FASL dans le plasma lors du dosage avec accumulation de certaines sous population lymphocytaire T double négatif CD8- et CD8-, résistant à l'apoptose in vitro[28].

Après liaison du FAS-FASL on aura une activation d'une cascade multimoléculaire faisant appelé à certains agent de clivages caspase jusqu' à atteindre la caspase effectrice pour éviter les syndromes lymphoprolifératives et permettre l'apoptose ainsi que toute mutation au niveau du gene capsase8 entrainera une dérégulation, ainsi qu' il est associe à la prolifération et l'activation de la voie NF-kb de TCR [29].

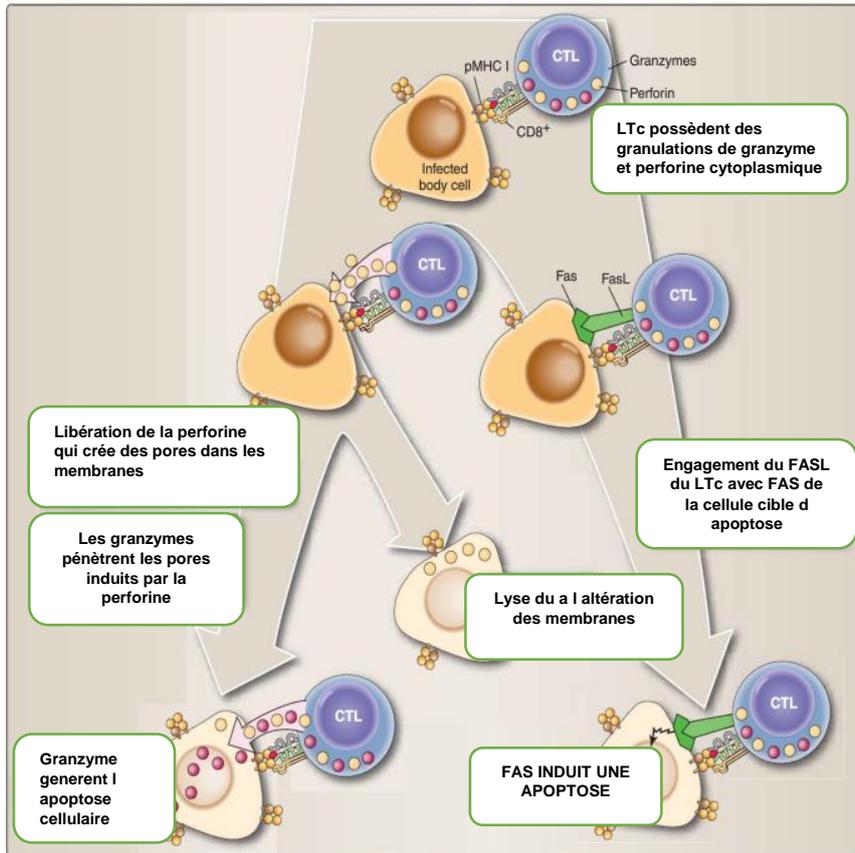


Figure 4: montrant la reconnaissance et la liaison des lymphocytes T Cytotoxiques par leur FAS au FASL des cellules cibles et mécanisme d'Apoptose par les deux voie FAS dépendante et perforine, granzyme Dépendant[27].

IV. déficits en FOXP3 et altération de la fonction des LT régulatrice

Le FOXP3 impliquée essentiellement dans les fonctions suppressives des LT régulateurs [30], et on a vu précédemment que les mutations du FOXP3 et trouvé dans le syndrome d'IPEX (tableau 1) a la liaison au chromosome X est responsables chez l'homme avec des atteintes type diarrhées sévères, DT1, dermatite, avec augmentation des immunoglobulines A et E [31].

Les découvertes génétiques et moléculaires ont permis de déceler le rôle du FOXP3 (facteur de transcription) dans les mécanismes de contrôle et de tolérance périphérique, ces FOXP3 peut se lier a une multitude de promoteur plus de 600 et qui permettent d'orienté

l'activité de FOXP3 vers l'activation ou l'inhibition [32], et régule de manière positive CD25 et CTLA4 que nous allons voir ultérieurement. le FOXP3 a besoin d'autres facteurs de transcription le NFYA1 et rapprochant deux molécules d'ADN[33] pour avoir l'action suppressive des LTr ce qui donne le syndrome d IPEX.

V. Impact du CD25

C'est l'un des récepteurs de haute affinité de IL2 et qui favorise l'apoptose par l'intermédiaire de la voie FAS et la différenciation cellulaire ainsi que la tolérance immunitaire , les LT régulateurs ne secrète pas IL2 mais possèdent un nombres importants de CD25, le déficit en CD25 et donne le syndrome d IPEX, chez les patients déficients en CD25 le seuil d'activation est élevée en réponse à 1 IL2 par rapport au sujet sain, ces patient déficient ne réponde pas à une stimulation du TCR in vivo mais l'apport de IL2 et 15 permettent de restauré la prolifération cellulaires [34].

Chez ces patients on trouve des taux cytokines de la voie STAT5 et STAT3 élevées, ceci est corrèle a la prolifération des lymphocytes T de manières polyclonales[35].

VI. CTLA4 et modulation

C'est un antigène lié au lymphocytes Tc est une glycoprotéine faisant partie de la famille des immunoglobulines se trouve surtout à la surface des LTr, se lie sur les molécules de costimulation (CD80 et CD86) se localisant à la surface des cellules présentatrices d'antigènes la CTLA4 joue un rôle dans la balance et freinateur des réaction immunitaire qui peuvent être accru.

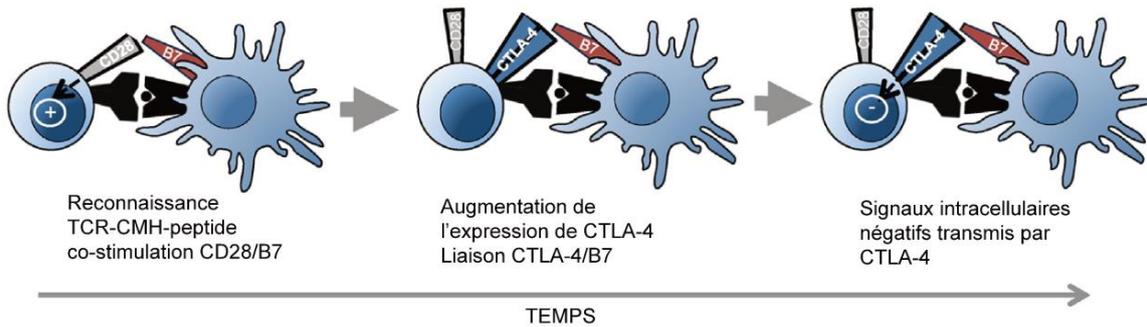


Figure 5: modèles standards de l'inhibition exercée par CTLA4 par voie extrinsèque, liaison en premier entre CMH-peptide s'ensuit une costimulation CD28/B7. Lors de cette stimulation on a l'apparition du CTLA4 qui libère CD28 de B7 avec transmission de signal intracellulaire d'inhibition arrêtant ainsi la prolifération selon braking et al[36].

Il existe aussi une stimulation intrinsèque par transmission des signaux interne par la voie YVKM par son domaine intracytoplasmique.

Il existe d'autres mécanismes d'inhibitions additionnelles découverts chez les animaux par l'intermédiaire de CTLA4/B7 ce qui produit dans les cellules dendritique la indolamine 2,3 oxygénase (IDO), enzymes catabolisant le tryptophane la dégradation de cet AA en kynurenine est impliqué dans la réaction de tolérance de CTLA4[37].

Dans quelques modèles animal il ont pu montrer que chez certains murins dépourvus de CTLA4 sur les LTr entraînent un déséquilibre de liaison de CD86 et CD80 des cellules dendritique responsable des syndromes lymphoprolifératives[38], la conformation spatiale du CTLA4 rend difficile l'accès de B7.

Le déficit à CTLA4 a été associé à plusieurs entités pathologiques DT1, hypothyroïdie d'origine immunologique, maladie de Basedow, maladie cœliaque et la polyarthrite rhumatoïde[27,34,36]

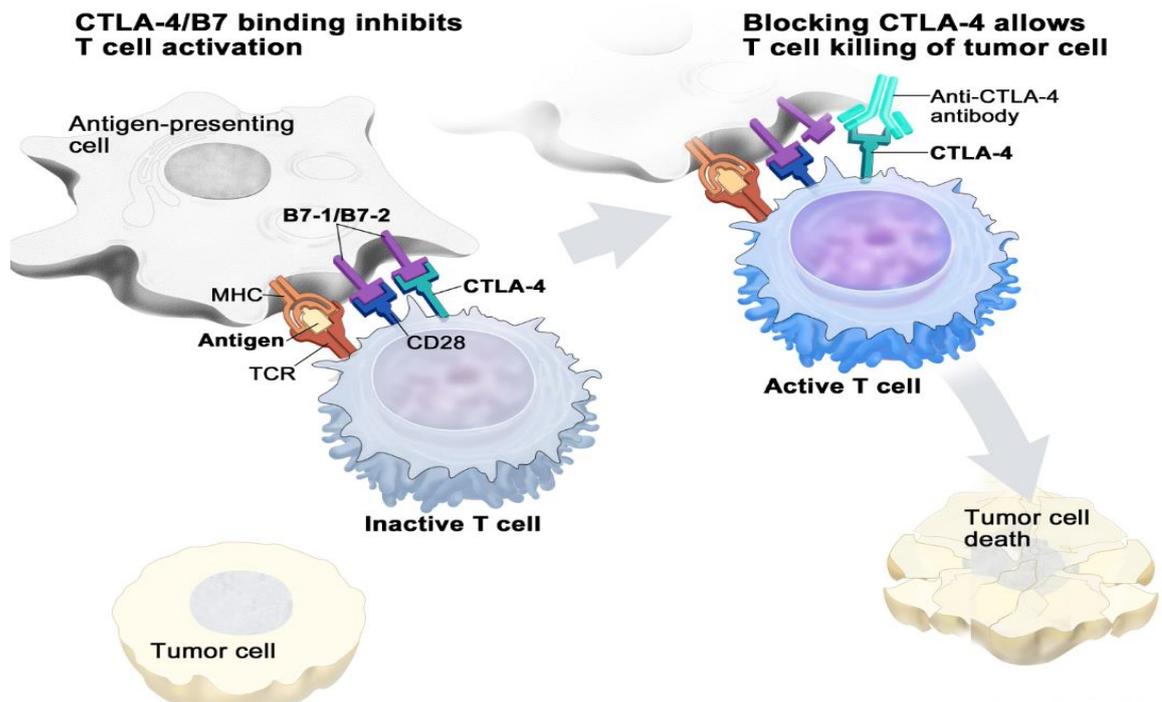


Figure 6: montre le LT en état d'inhibition vis-à-vis des cellules tumorales avec liaison du B7-1(CD80) /CD28 et B7-2(86) /CTLA4 et CMHp/TCR induisant une inactivation des cellules T, cas de blocage du CTLA4 entraîne l'activation des cellules T est destruction des cellules tumorales d'après Terese Winslow LLC U.S. govt

VII. Déficiets en Lipopolysaccharide responsive beige like anchor (LRBA)

Il appartient à une famille des protéines BEACH il participe dans la phagocytose et la fusion lysosomales et chaque atteinte entrainera certaines maladies (ex : syndrome de chediak higashi,...), ainsi un rôle dans l'autophagie et l'immunité cellulaire et le déficit aura comme conséquence des infections respiratoires, atteintes digestives atrophies villositaires associé à une infiltration lymphocytaire et ce déficit avec prédominance inflammatoires articulaires, cutanés, cérébrales et pulmonaires. Le spectre de cette maladie est très large qui peut atteindre la thyroïde ou également des difficultés de croissances.

Tableau 2 : maladies associés a la familles des proteins BEACH, LYST (Lysosomal trafficking regulator, NBEA(Neurobeachin), NBEAL(Neurobeachin-like) WDFY4(WD and FYVE zinc finger domain containing protein 4), WDR81(tryptophane acide aspartique repeat 81), CAMRQ (cerebral ataxia mental retardation with or without quadrupedal locomotion)[20].

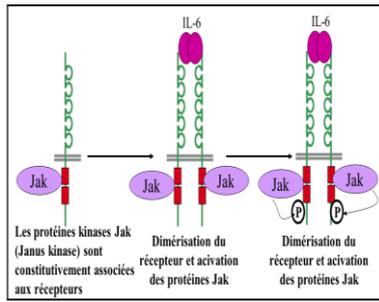
Protéine	Maladie	Génétique associée	Symptômes	
			immunologiques	Autres symptômes
LRBA	CIVD8	mutations AR germinales	Oui	
	Cancer du sein	Surexpression de LRBA	Non	
	Cancer de la prostate	Surexpression de LRBA	Non	
LYST	Syndrome de Chediak-Higashi	mutations AR germinales	Oui	Neuro, hémato, cutané
NBEA	Autisme	Mutations hétérozygotes	Non	Neuro
	Formation des plaquettes	Mutations hétérozygotes	Non	
	Obésité	Association avec des SNP	Non	
	Myélome	Délétions somatiques, association avec des SNP, expression variable	Oui	
NBEAL1	Gliome	Surexpression de <i>NBEAL1</i>	Non	Neuro, hémato
NBEAL2	Syndrome des plaquettes grises	mutations AR germinales	Non	Myélofibrose, splénomégalie
WDFY4	Lupus systémique	Association avec des SNP	Oui	
WDR81	CAMRQ	Mutations AR germinales	Non	Neuro

VIII. activation excessive du STAT3(signal transducer and activator of transcription3)

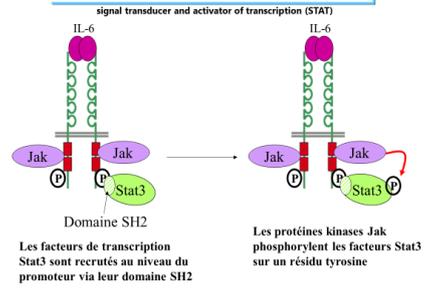
La liaison du cytokines (IL6) a ces récepteurs active le JAK (Janus kinases), recrutement et activation par phosphorylation, le STAT3 joue le rôle de facteur de transcription une fois active il migre vers le noyau ou ils contrôlent les gènes implique dans la prolifération et la différenciation. Le STAT3 est impliqué dans plusieurs mécanismes essentiels au maintien de l'équilibre de l'organisme cancer, réparation dermique, immunité, angiogenèse les fonctions sont très diversifiés et dépend de l'agent stimulateur le risque d'infection cutané et pulmonaire a staphylocoque ou streptocoque et candidose cutanée chronique.

Les différents types des mutations autosomiques dominantes entraînent une diminution de la phosphorylation du STAT3 [42] les mutations somatiques entraînent un gain des fonctions est une phosphorylation constitutive et augmentation de l'activité transcriptionnelle [43].

L'exemple de l'IL-6



L'activation des facteurs STAT3



L'activation des facteurs STAT3

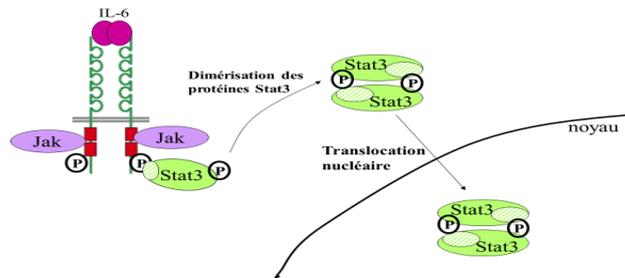


Figure 7: montrant les différentes étapes d'activation de phosphorylation du STAT3 lors de l'action de IL6 jusqu' à l'activation du STAT3 et pénétration intracellulaire pour agir en activant ou inhibant la transcription de certains gènes.



Epidémiologie



Chez les enfants on observe une nette prédominance masculine, chez les adultes on constate une inversion avec prédominance surtout féminine, la problématique dans le syndrome d'Evans c'était en matière de classification du syndrome plusieurs études mais avec des classes non déterminées due au manque des outils de diagnostic épidémiologique ou le manque de suffisamment des données épidémiologiques.

Tableau 3 : profils épidémiologiques des différentes travaux publiées on peut constater la variation de la prédominance par rapport aux adultes et enfants [20]

1 ^{er} auteur	Année	Type	Nombre de Population		Sexe
			Centres		
Evans [44]	1951	Rétrospective	Mo	Adultes	6M/8F
Pui [45]	1980	Rétrospective	Mo	Enfants	4M/3F
Wang [46]	1988	Prospective	Mo	Enfants	ND
Ng [47]	1992	Rétrospective	Mo	Adultes	2M/10F
Mathew [48]	1997	Rétrospective	Mu	Enfants	22M/20F
Savaşan [49]	1997	Rétrospective	Mo	Enfants	10M/1F
Michel [50]	2004	Rétrospective	Mu	Adultes	6M/4F
Blouin [51]	2005	Rétrospective	Mu	Enfants	20M/16F
Teachey [52]	2005	Rétrospective	Mo	Enfants†	ND
Michel [53]	2009	Rétrospective	Mu	Adultes	27M/41F
Aladjidi[54]	2015	Prospective	Mu	Enfants	92M/64F
Al Ghaithi [55]	2016	Rétrospective	Mu	Enfants	17M/6F



Tableau clinique



Les symptômes sont en rapport avec l'anémie qui se manifeste en cas de syndrome d'Evans aigue par des douleurs lombaires ou abdominales avec choc et hémoglobinuries.

En cas de syndrome d'Evans chroniques on a présence de pâleur, ictères et splénomégalie.

Quant à la thrombopénie est souvent révélé par hémorragie muco-cutanée avec des épistaxis, pétéchie, purpura et ecchymoses. En cas de thrombocytopénie sévère, une hématurie et une hémorragie gastrointestinale et/ou cérébro-méningée peuvent s'observer dans des rares cas.



Classification du syndrome d'Evans



I. Syndrome d'Evans primaires

Tant que l'étiologie n'est pas identifiée en causes des hétérogénéités des signes cliniques, pour certains auteurs considéré que le syndrome d'Evans est isolé, pas d'autres signes ou d'association, pour d'autres considère qu'il y a toujours une symptomatologie associée des manifestations sur le plan clinique.

Syndrome d'Evans en général est défini quand on a une absence d'une pathologie sous-jacentes susceptible de contribuer dans le passage vers le syndrome d'Evans, quant aux manifestations c'est en rapport de l'atteinte des globules rouges et les plaquettes.

II. Syndrome d'Evans secondaires

1. Lupus et syndrome d'Evans

Le lupus systémique est une maladie caractérisée par la production des anticorps dirigé contre l'ADN antinucléaire il peut donner lieu à des thromboses et des complications obstétriques ou à un syndrome d'anti phospholipide.

1. Rash malaire ;
2. Lupus discoïde ;
3. Photosensibilité ;
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées ;
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement ;
6. Pleurésie ou péricardite ;
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie ;
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ;
9. Atteinte hématologique :
 - Anémie hémolytique, ou
 - Leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - Lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - Thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) ;
11. Perturbations immunologiques :
 - Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM.

La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. Ces critères, qui surreprésentent les items dermatologiques, sont des critères de classification et **ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel (par exemple : le diagnostic de lupus systémique pourra être posé chez un patient avec une polyarthrite, des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-Sm alors qu'il n'a que 3 critères ACR).** Ils ne sont notamment pas pertinents pour identifier un éventuel LS chez un malade porteur d'un SAPL.

Critère de diagnostic du lupus ACR selon tan et al [56]

Il existe un lien entre le lupus et le syndrome d'Evans qui a été mis en évidence chez la population pédiatrique selon les études suivantes [45], [51], [55], chez les adultes aussi il existe une corrélation [47].

La thrombopénie apparaît au cours de l'évolution du lupus, parfois il peut apparaître au premier plan. L'incidence du syndrome d'Evans est rare chez les patients atteints de lupus (2,73%) dans une étude brésilienne [57]. Le syndrome d'Evans a été décrit surtout chez la population pédiatrique, le lupus est l'une des principales étiologies du syndrome d'Evans secondaire. Deux autres études ont pu montrer que l'incidence de syndrome d'Evans dans le lupus 1,7-2,7% [57], [58].

Il se présente par des manifestations hémorragiques (pétéchie, épistaxis, gingivorragie, ecchymoses, hématurie, hémorragie gastro-intestinale)[59], une rupture spontanée de la rate a été documentée[60].

Il a été décrit l'association du SE avec le syndrome d'anti-phospholipides avec des taux d'anticorps anti-phospholipides très élevés (anti-cardiolipine), anti- β_2 glycoprotéines et ANA qui faut traiter pour éviter les complications thrombotiques associées au SAPL.

Le dépistage s'effectue par le TCA allongé et l'indice d'anticoagulants $>15\%$.

La confirmation de la cible phospholipidique de l'inhibiteur par neutralisation de l'effet inhibiteur par ajout des phospholipides en excès.

Test immunologique le phospholipide le plus utilisé est le cardiolipine d ou le nom anti-cardiolipine.[61]

L'administration de l'aspirine à faible dose permet d'améliorer l'état des patients avec normalisation des plaquettes et moins de risque thrombotique ou hémorragique.

Le mécanisme théorique par lequel agit l'aspirine peut être expliquée par que le phospholipide anionique des membranes cellulaires qui se trouve dans la partie interne de la membrane cible des anticorps anti-phospholipides sont asymétrique ce qui le protège de l'interaction avec l'anticorps anti-phospholipides.

En cas d'altération cellulaire ou de dommage des plaquettes ces phospholipides se trouvent altérées entraînant ainsi la réaction entre l'anticorps et les phospholipides qui se trouvent exposée générant ainsi une réaction[61], [62]

2. Hépatite auto-immune et syndrome d'Evans

La relation entre le syndrome d'Evans et l'hépatite auto-immune a été rapporté par quelque centre, avec des manifestations cliniques type pâleur, fatigue, splénomégalie

Cette association peut parfois évoluer vers une myélofibrose d'origine immunologique par augmentation du TGF- β (transforming growth factor β) qui augmente les fibroblastes et ainsi induit la synthèse du collagène avec infiltration de la moelle osseuse par les lymphocytes et les macrophages [63].

Le diagnostic peut être confirmé par élévation des enzymes hépatiques, ANA, anticorps anti-muscle lisse, test de Coombs et une biopsie hépatique avec des formations en rosettes[64].

Le diagnostic de l'hépatite auto-immune n'est pas facile mais repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

En 1993, le groupe international de l'hépatite auto-immune (IAIHG) a proposé un score pour le diagnostic de l'hépatite auto-immune se basant sur de nombreux critères[65]. La spécificité de ce score est faible et insuffisante, la sensibilité quand elle est de 90%[66]. Ces critères furent révisés pour avoir suffisamment de spécificité[67].

En 2008, l'IAIHG a simplifié les critères de diagnostic en faisant apparaître les anticorps anti-nucléaires (ANA), anticorps anti-muscle lisse (SMA), anticorps dirigés contre les antigènes solubles du foie (SLA), anticorps dirigés contre le foie et les reins, immunoglobuline G, après exclusion d'hépatites virales[68], ces critères ont 88% de sensibilité et 99% de spécificité.

	Type 1	Type 2
<ul style="list-style-type: none"> • Epidémiologie • Age de prédilection • Prévalence 	<ul style="list-style-type: none"> • Répartition F/H 3 : 1 • Touche tous les âges • 80% 	<ul style="list-style-type: none"> • Répartition F/H 10 : 1 • Plus fréquent chez les enfants ou jeunes adultes • 20%
Auto-anticorps caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> • FAN (ou ANA) • Antimuscles lisses • Anti-actine • Anti-SLA/LP • p-ANCA atypiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-LKM-1 • Anti-LC-1 • (Anti-SLA/LP)
Pronostic	<ul style="list-style-type: none"> • En général bon • Moins bon en cas d'anti-SLA/LP ou anti-actine 	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance plus fréquente au traitement • Moins bon en cas d'anti-SLA/LP
<p>NB: chez 10 à 15% des patients les anticorps sont absents. FAN: facteur antinucléaire; ANA: anticorps antinucléaires; LKM- 1 : liver-kidney microsomal; LC-1 : liver cytosol; SLA/LP: soluble liver antigen/liver pancreas.</p>		

Figure 8: critères simplifiés de diagnostic d'hépatite auto-immune[68].

3. Leucémie lymphoïdes chroniques et syndrome d'Evans

La leucémie lymphoïdes chroniques est l'une des leucémies les plus fréquentes chez l'adulte, dans la majorité des cas il est compliqué par une cytopénie auto-immune, comme AHAI (7-10%) ou PTI (1-5%) est rarement une pure aplasie médullaire touchant la lignée érythrocytaire, neutropénie auto-immune touchant les précurseurs de la lignée granuleuse (<1%).

Cependant l'AHAI secondaire a la LLC a été décrit dans la littératures[69], [70], il'n y a pas suffisamment de données concernant le lien entre la LLC et le SE mais il existe des cas cliniques séparée qui peuvent être extrait de la littérature [71]–[74].

Dans l'études de Carlin et al[75], qui est la plus larges séries des patients ayant une LLC avec des complications de SE avec une incidence de 2,9%, l'occurrence du SE était corrélé au pronostic des patients et il est associe a une délétion en chromosome 17 bras court p mutation en TP53. Ce qui peut expliquer le passage rapides de ces patients vers le SE et une court durée de vie, avec des taux élevées des récepteurs des cellules B stéréotypique de configuration[76].

En comparaison avec d'autres études duek et al ont reporté 9 cas de SE de 964 patients des registres israéliens de LLC[71], Zent el Al reporte 9 patients avec SE secondaires de 1750 de Mayo Clinic [72]. En se basant de ses déclarations qui se base sur des études qui ne sont pas orienté vers le SE, l'incidence moyenne ne dépasse pas 1%, la valeur de Carlin et Al est due à l'inclusion de présence d'AHAI ou PTI séquentielle c'est à dire la présence de l'une n'est pas de l'autre.

Les patients souffrant de cette association possède dans la majorité des cas un phénotype HCDR3, ainsi les patients dont le diagnostic de la LLC été au même temps que le SE association concomitante avait un meilleur pronostic que des autres pour lesquelles le SE apparue après le diagnostic de la LLC cette observation a été rapporté par Visco et Al[70].Le pronostic est défavorable avec SE secondaires.

Critères diagnostiques de la LLC selon IWCLL 2007

1. Lymphocytose sanguine B > 5000/mm³
2. Persistance de la lymphocytose > 3 mois
3. Présence de cellules lymphoïdes d'aspect mature de petite taille avec une chromatine mottée à l'examen du frottis sanguin coloré au MGG
4. Immunophénotypage par CMF : IgMs faible, CD5+, CD19+, CD20 faible, CD23+

Autres examens biologiques

1. MYÉLOGRAMME ET BIOPSIE OSTÉO-MÉDULLAIRE

2. BIOPSIE Ganglionnaire

3. CARYOTYPE ET CYTOGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Le caryotype : anomalies chez > 90% des patients

La technique de fluorescence in situ après hybridation (FISH), simple à réaliser, recherche quatre anomalies principales :

- **Délétion 13q14** (65 %) : associée à un bon pronostic.
- **Trisomie 12** (15-20%)
- **Délétion 11q23** (10%) : la délétion fait perdre le gène ATM.
- **Délétion 17p** (7%) : associée à la perte du gène suppresseur de tumeur p53.

4. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

• Statut mutationnel de la partie variable des gènes des chaînes d'Ig VH

• Autres :

- hyperexpression constante de **bcl2** (Prot oncogène à action anti apoptotique).
- absence de remaniement de **bcl1** ou d'hyperexpression de la **cycline D1**
- diverses mutations ont une signification pronostique potentielle, et notamment **TP53**, **NOTCH1**, **SF3B1**, **ATM**, et **BIRC3**.

5. EXAMENS BIOCHIMIQUES ET IMMUNOLOGIQUES.

Electrophorèse des protéines

Test de Coombs direct + dans 10-15% des

Autres examens biologiques réalisables selon le contexte :

- Bêta-2 microglobuline sérique : parfois augmentée
- LDH : parfois augmentée
- Bilan d'hémolyse avec N° réticulocytes > 150 G/L
- Thymidine kinase sérique : enzyme intervenant dans la réparation de l'ADN. Rarement dosée, un taux élevé est signe de forte masse tumorale et de maladie évoluée
- CD23 soluble : ↑ = mauvais pronostic
- Uricémie augmentée

4. Enfant, adulte et syndrome d'Evans

La première série pédiatrique fut reportée en 1980[45], Wang[46] avait décrit 10 enfants avec SE avec de risque de développement de maladies auto-immunes, hypoglobulinémie, et dérégulation du système immunitaire. Mathew[48] avait publié une surveillance nationale de SE en 1997 la présentation clinique et biologique était la suivante la thrombocytopénie était la plus fréquente suivie d'anémie comme il a été observé des neutropénies et parfois des pancytopenies.

Les données les plus récentes proviennent de la France de 156 enfants entre 1981 et 2014 [77], la médiane d'âge était de 5.4 ans, le SE était primaire dans 30% des cas, dans les 5 ans l'évolution était favorable pour l'AHAI et PTI dans 25% et 61% , en globale 65% des enfants avaient besoin d'un traitement de deuxième ligne, et 10% des patients décédées à l'âge de 14.3 ans.

Bien que l'incidence de l'AHAI chez les enfants a été estimée de 2-5 cas par 100,000 par an chez les enfants de moins de 18 ans [78], l'incidence précise dans le SE demeure inconnue, la littérature comprend des cas isolés et des cas d'études rétrospectives dans les dernières 30

ans est dans les cas reporté de SE dont les données cliniques et le suivie à long terme sont manquant.

Le diagnostic du SE doit venir après la vérification d'autres facteur telles que EBV (Epstein-Barr virus), VIH, cytopénies induites par les médicaments, et lupus érythémateux disséminée.

Dans l'étude de Mannering et Al[79] qui a montré que les cas de SE était secondaires a une hémopathies malignes, la prédominance était dans les enfants plus que les filles avec un sexe ratio de 2/1 en contraste de la distribution générales des maladies auto-immunes qui est prédomine chez les femmes[80].

Les infections virales précèdes le SE chez les enfants [81], chez l'adultes il est due surtout au pathologies cancéreuses sous-jacentes.

Le SE doit être considérée comme une pathologie grave requérant un suivie spécifique jusqu' à l'âge adulte, l'hémorragie dans le SE et est plus sévères que dans la PTI. La majorité des patients ont besoins des traitements de deuxièmes lignes.

L'une des tâches les plus difficiles c'est de classifier les patients qui ont un pathologies immunologiques sous-jacentes dans 60% des cas et si elles existent des atteintes immunologiques qui peut aider à l'orientation de la stratégie thérapeutique à suivre, dans l'objectif d'identifier les marqueurs de sévérité de la maladie, et le rapport bénéfice risque du traitement.

L'incidence du SE est en constantes augmentation chez l'adulte il est passe de 0.94 par 1 000 000/années en 1980 à 1.84 par 1 000 000/années en 2016, la prévalence est passée de 3.30 par 1 000 000 en 1980 à 21.30 par 1 000 000 en 2016.

La médiane de survie était de 5.9/années en 1980 et qui est passe à 10.9/années en 2016 ce qui est due à une meilleure prise en charge de la maladie selon Hansen et al[82] .

5. Thyroïdites de Hashimoto et syndrome d'Evans

Le lien entre la thyroïdites de Hashimoto et le SE est documentée en 3 cas [83]–[85] dans la littérature les maladies auto-immune sont des groupes désordonnées et ils sont causée par

l'altération du systèmes immunitaires par l'activation des cellules B ou T ou les deux, qui donnent un ensembles des maladies qui peuvent cibler un organe ou être systémique a l'organisme [86].

Les pathologies auto-immunes de la thyroïde sont donc comprises entre une série des maladies incluant l'hyperthyroïdies, thyroïdites de Hashimoto, atrophie auto-immune de la thyroïde, et la thyroïdite associe à une ophtalmopathie.

Les manifestation débutes par des altérations des mécanismes moléculaires, par des antigènes anormales les clones des cellules mutée par commutation pour former des cellules anormales ou une altération immunitaire qui cause une désensibilisation des lymphocytes T supprimeur par l'antigènes spécifiques[87].

Chez les patients avec cette association il montre un taux d'anticorps anti-TPO très élevée

L'association thyroïdites de Hashimoto et syndrome d'Evans est très rares et il peut qu'il partage les mêmes mécanismes physiopathologiques. La détection de cette association nécessite une collaboration entre le clinicien et le biologiste, les patients avec des pathologies auto-immunes nécessitent le dépistage à chaque fois les anticorps spécifiques d'organes avec le HLA gènes polymorphismes permet d'élargir le champ de détection des dysfonctionnements auto-immunes.

6. La grossesse et syndrome d'Evans

L'association de la grossesse et le SE est rare, avec quelques cas publiées cette association est très particulières, du fait de l'effet tératogénique et pharmacologique des médicaments utilisées pour la prise en charge et dont l'arsenal thérapeutique est très limitées, présence de 13 papiers publiée avec 14 cas reportée le premier cas été décrit en 1966[88].

En cas de grossesse il faut faire la part des diagnostics différentielles possibles comme HELLP syndrome (anémie hémolytique, élévation des enzymes hépatique, diminution des plaquettes) est très rarement la PTT (purpura thrombotique thrombocytopenie) ainsi que le SHU (syndrome hémolytique urémique), le frottis sanguin montre des schizocytes et le test de Coombs et négative l'image des sphérocytes sont observé dans l'AHAI.

Le diagnostic est biologique avec un frottis sanguin montrant des images de macrocytoses et des sphérocytes, avec augmentation des taux de réticulocytes, augmentation de la bilirubine non conjuguée et diminution de l'haptoglobine[89].

La prise en charge est difficile dû à la tératogénicité des molécules a utilisé les plus utilisées les corticoïdes avec une dose standard de 1.4 mg/Kg/jour pendant 3-5 jours, les vincalcaloides est les autres immunosuppresseurs sont à éviter l'azathioprine a montré un effet bénéfique en grossesse et en période de lactation, la splénectomie par utilisation de laparoscopie est acceptable chez les patients avec syndrome d'Evans réfractaires.

chez la femme enceintes le syndrome d'Evans montre une bonne évolution clinique par rapport aux adultes et enfants et répondent au traitement standard et il est résolu après l'accouchement, donc meilleur survie que chez les adultes et les enfants, selon CEMACH dans le royaume unis il n'y a pas eu de décès par le syndrome d'Evans chez les femmes enceintes les dernières 6 années[90].

Une différence marquante est constatée chez les femmes enceintes comparée avec les adultes et les enfants qui ont une incidence de 14-25% de neutropénie ce qui n'est pas présente chez les femmes enceintes, ceci peut être dû aux changements physiologiques en période de grossesse avec la présence d'une neutrophilie.

Il demeure incertain la précipitation du syndrome d'Evans par la grossesse, ceci est due au nombre des cas rapportés suggérant que cette maladie se voit chez les femmes fertiles.

Il a été constaté dans 2 cas l'impact sur le fœtus par le passage des anticorps qui a causé une hémolyse massive et une mort du nouveau née [91], [92].le contrôle fœtale régulier pour la détection des anémie hémolytique est recommandé[93].

Le SE est de diagnostic facile par le frottis et les tests de Coombs, évolution favorable des femmes enceintes par rapport aux adultes et aux enfants absence de neutropénie chez la femme enceinte, les femmes avec SE peuvent accouchée normalement, le traitement conventionnel est efficace corticoïdes et immunoglobuline IV pour les cas persistantes splénectomie et azathioprine.

En post accouchement le SE est résolu, le suivie chez les nouveau-nées est important pour vérifier la présence des anticorps par passage placentaire qui peuvent être létales.

7. Myélome multiple et syndrome d'Evans

Le myélome multiple est une atteinte maligne des cellules B caractérisées par la prolifération monoclonale des plasmocytes dans la moelle osseuse.

L'anémie associée avec le myélome multiple survient par une dérégulation de la maturation de la lignée érythroïde, en diminuant la durée de vie des érythrocytes et le déficit en fer est liée à l'apparition des cellules tumorales[88], [94].

Les complications les plus fréquentes dans le myélome multiples incluent l'anémie, l'hypercalcémie, fractures pathologique, insuffisance rénale, et des infections récurrentes, plus des 2/3 de ces patients souffrent d'anémie[95], [96], cette anémie est d'origine multifactorielle.

L'anémie hémolytique est l'une des rares manifestations des myélomes multiples, d'autre part ce type d'anémie est plus fréquent dans les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), lymphome non hodgkinien.

Cette anémie peut être rejointe par une thrombopénie, l'atteinte des lignées mégacaryocytaire et érythrocytaire et du surcroît à l'envahissement de la moelle osseuse.

Dans quelques cas de myélome multiple on peut avoir des AHAI et des PTI avec test de Coombs positif et des atteintes profondes des plaquettes[97] dans la majorité des cas l'hémolyse précède la thrombopénie [98], [99].

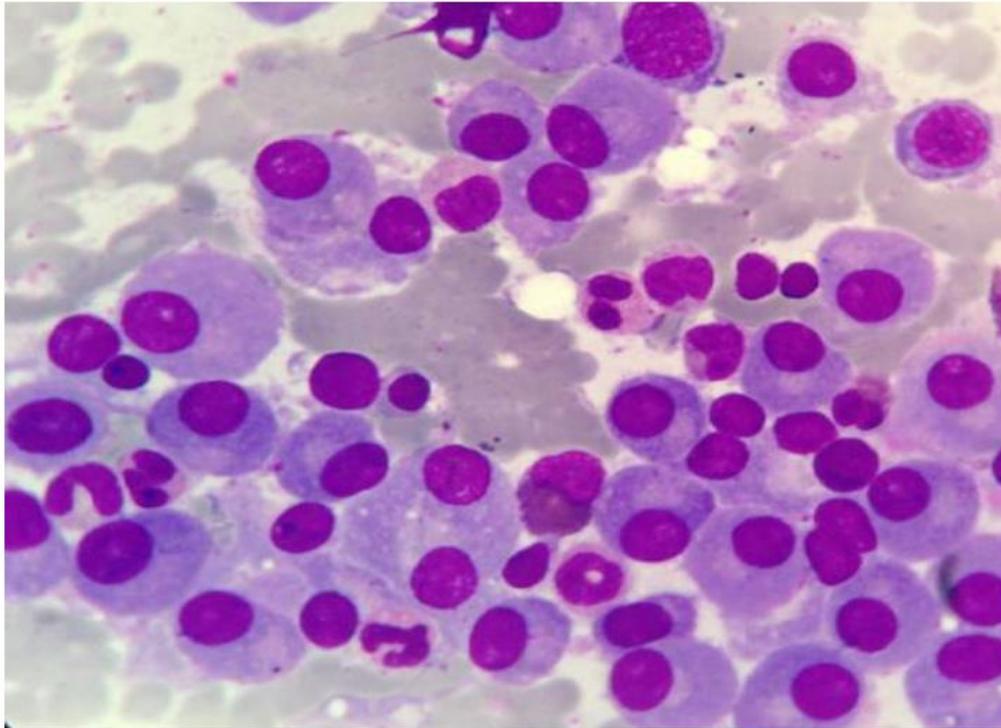


Figure 9: cytologie de la moelle osseuse d'un patient atteint de myélome multiple montrant des nombreux plasmocytes, la plupart des cellules ont une chromatine matures, petit rapport N/C, aspect en flammes[97].

Il a été rapporté 5 cas de cette association MM et SE [97], [98], [100]–[102], il est très important d'évaluer les patients sur le plan clinique et biologique par l'examen du frottis sanguin, taux de réticulocyte, bilan d'hémolyse et les tests biochimiques, essayer de voir si le SE est secondaire ou primaire.

8. Covid19 et syndrome d'Evans

Plusieurs infections virales causent le syndrome d'Evans [81], l'association du Covid19 et SE a été rapportée dernièrement par Li et al[103], un deuxième cas de Nazim[104] et al qui diffère du premier par la clinique et la stratégie thérapeutique.

Dans le premier cas il y eut un développement de la thrombopénie avant l'AHAI qui fut considéré comme due au Covid19, dès que le patient est devenu symptomatique le traitement par les stéroïdes fut administré en association avec des transfusions des culots globulaires, les plaquettes étaient en constantes chutes après le 7-ème jour de l'admission le score de 4T était

évalué pour vérifier l'implication de l'héparines dans la thrombopénie il était très faible, une aspiration médullaire montrait des mégacaryocytes normal dans la quantité et la morphologie, après toutes cette inspection il était diagnostiqué Covid19 compliquée de syndrome d'Evans, l'auteur annonce que le patient était sous plusieurs médicaments donc la possibilité que ces atteintes sanguines soit due au médication ou au SARS-COV-2.

Le deuxième patient présente un taux d'hémoglobine très faibles à 3.9 g/dl a l'admission avec l'absence de notion d'hémorragie, plusieurs transfusions ont été effectuée dans ce cas aussi y avait l'AHAI avant la thrombopénie le cas de li avait lié implication des phénomènes thrombotiques ainsi en cas de SE avec le Covid19 la prophylaxie contre le risque thrombotique doit augmenter.

Le traitement est particulier en fonctions des patients prise en charge individuelles en fonctions des caractéristiques cliniques des patients.

Le syndrome d'Evans secondaires comprend plusieurs étiologies les plus fréquents sont :

Syndrome lymphoproliférative auto-immune (nommée canal-Smith syndrome)[105], c'est un désordre caractérise par la mutation du gène FAS(comme définit dans le paragraphe de la voie de déficit dans la voie FAS) avec altération des cellules T impliquée dans la voie apoptique causant des lymphoprolifération avec des manifestation avec des splénomégalie, hépatomégalie, lymphoadenopathies, élévation du risque du lymphome hodgkinien avec des cytopénies AHAI et thrombopénie avec présence des anticorps circulants[106], le diagnostic de lymphoprolifération auto-immune, le diagnostic se base sur deux critère selon le NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH la prolifération chronique, et la présence de population doubles négatifs avec des taux élevées et un critère accessoires avec déficit de l'apoptose in vitro ou une mutation génétique dans le FAS, FASL et/ou CASP10[107], la fréquence d'incidence du syndrome d'Evans secondaires chez ces patients et de 47-50% des patients confirmée par la présence de population double négatif des cellules T [52], [108], ainsi qu' une association intéressant chez les enfants.

Au **lupus érythémateux disséminée** pour lesquelles l'incidence est entre 1.7-2.7% avec une rémission plus longue du SE secondaires par rapport au primaires[57].

Hépatite auto-immune dont l'association a été rapporté dans plusieurs centres.

La **leucémies lymphoïdes chroniques(LLC)** est l'une des causes les plus communs des cancers hématologiques chez les personnes âgées il est toujours associées au cytopénies auto-immunes[73], [109], la fréquence du SE est de 2.9%[75].

Chez **les enfants** l'incidence est plus élevée que chez les adultes et chez les enfants la présence des cytopénies auto-immunes est souvent associée à une immunodéficience primitive.

Le syndrome d'Evans pendant **la grossesse** est résolutif avec des risques de complication chez les nouveaux née avec risque de passage par voie placentaire.



Diagnostic du syndrome d'Evans



III. Diagnostic biologique de l'anémie hémolytique auto-immune

Il s'agit d'une diminution du taux d'hémoglobine chez l'homme valeur normale entre 13-18 g/l, chez la femme 12-16 g/l et le nouveau née 14-23 g/l.

L'hémolyse correspond à une destructions des globules rouges avant la fin de leur durée de vie(120jours) sur le plan biologique on aura trois paramètres reflétons l'hémolyse l'augmentation de LDH libérée par les globules rouges lysées, l'augmentation de la bilirubine non conjugué lors de la destruction des globules témoignent que le foie est dépassé avec diminution des capacités de conjugaison et un haptoglobine effondrée ces concentration diminue lors du transport de l'hémoglobine ver le foie ce type d'anémie peuvent être d'origine centrale médullaire ou périphérique(cas du SE)

Les cause d'hémolyse peuvent être corpusculaire ou extra-corpusculaire classification des anémies hémolytiques.

IV. Diagnostic biologique de la thrombopénie immunologique

Correspond à une diminution des taux de plaquettes à un seuil inférieur à 150 G/L, la thrombopénie immunologique du syndrome d'Evans est d'origine périphérique mais avant tout il faut éliminer les autres causes de thrombopénie infectieuse, médicamenteuse, cancer, maladie auto-immune ainsi que les thrombopénie post-transfusionnelle ou materno-fœtale. Sans oublier les étiologies d'origine centrale dont revête la carence en vitamines B12 ou folate, l'envahissement médullaire (métastase), syndrome myélodysplasique, thrombopathie acquise ou constitutionnelles.

En cas d'absence d'étiologie centrale les causes qui peut être une séquestration splénique, une CIVD (hyperconsommation) ou destruction (syndrome d'Evans), le test de DIXON permet de détecter les anticorps dirige contre les plaquettes c'est l'équivalent du test de Coombs direct. Supplanté par le test de MAIPA (monoclonal antibody immuno-mobilization of platelets antigen assay) plus spécifique et renseigne sur l'antigène cible.

Il existe des neutropénies auto-immunes du à certains anticorps qui cible le HNA(Human neutrophil antigen)1,2,3,4,5 et qui peut toucher aussi les progéniteurs précoce de la lignée granuleuse en fonction des progéniteurs touche on aura la profondeur de l'atteinte, le test de MAIGA(monoclonal antibody immuno-immobilization anti-granulocytes) test très spécifique pour détermine l'antigène cible[3].

V. Diagnostic biologique de la neutropénie auto-immune

La neutropénie auto-immune se définit par un taux de polynucléaire neutrophile (PNN) inférieur à 1,5 G/L sur l'hémogramme, la neutropénie survient dans les étapes initiales des infections virales et dans les premiers jours des infections bactériennes sévères, qui peuvent épuisées le réservoir médullaire du a besoin accru des PNN et le temps de latence pour l'adaptation de la production médullaire.

La neutropénie de plus de 15 jours est peut usuelles est en cas de persistance il faut écarter les pistes des drogues, syndrome myélodysplasique et les affections immunitaires la recherche de l'étiologies des atteintes de la lignées granuleuse est complexe.

Dans le cas des neutropénies chroniques les mécanismes impliquées dans la plupart des cas sont d'ordre immunologiques causées par des drogues qui produisent des haptènes ce qui déclenche la réponse immunitaire induisant une neutropénie ou d'autres étiologie syndrome de felty ou lupus.

Pour déceler la composante immunologique il faut lancer le screening des anticorps (HNA-1, HNA-2, HNA-3, HNA-4, HNA-5)

Tableau 4 : principaux tests biologiques permettant de faire le diagnostic du syndrome d'Evans[20].

	AHAI	TI	NAI
Définition de la cytopénie	-Anémie : Hb<11g/dl et -Réticulocytes >150.10 ⁹ /L et bilirubine libre ↑ et/ou LDH ↑ et/ou haptoglobine ↓	-Thrombopénie : Plaquettes <100.10 ⁹ /L à <u>2 occasions</u>	-Neutropénie : PNN <1,5.10 ⁹ /L à <u>2 occasions</u>
Recherche Immunologique	-Test coombs direct -test de coombs indirect	-Test de Dixon -MAIPA (monoclonal antibody immobilization of platelets antigen assay)	-Immuno-fluorescence -MAIGA (monoclonal antibodies immobilization of granulocyte-antigen assay)
Autres examens	Frottis sanguin,	Frottis sanguin,	Frottis sanguin,
Pour exclusion d'autres étiologies	NFS complet, Myélogramme	NFS complet, Myélogramme	NFS complet, Myélogramme

VI. Approche diagnostic du syndrome d'Evans

L'anémie hémolytique auto-immune est suspectée en cas d'anémie associée à une réticulocytose avec présence des stigmates d'hémolyses (LDH, BNC, haptoglobine) voir tableau récapitulatif, test de Coombs positive pour IgG avec ou sans compléments (C3d) considéré comme des agglutinines froids sont exclues du syndrome d'Evans[110].

La thrombopénie immunologique est un diagnostic d'exclusion, suspecte lors des début rapides de la thrombopénie, en absence d'atteinte hépatique(cirrhose, hypertension portale), splénomégalie, thrombopénie d'origines médicamenteuse, myélogramme avec atteintes des lignées (syndrome myélodysplasique), métastase cancéreux, thrombopénie génétique[111] par l'utilisation de la technique de MAIPA la sensibilité et la spécificité est de l'ordre de 81% et 98% a été reporté ce qui rend cette technique attractive[112].

La neutropénie auto-immune est suspecté en cas d'un taux de PNN<1.5G/L, après exclusion des autres causes de neutropénie(médicamenteuse, infections virales CMV, EBV, HIV, parvovirus B19, virus d'influenza, syndrome myélodysplasique et leucémies), il n'y a pas un de test spécifique pour le diagnostic[113], les anticorps anti-neutrophiles sont difficile a déterminé dans la pratique clinique car les test ne sont pas standardisé[114]. Quand les anticorps sont détecté, ils cibles surtout la fraction cristallisable du récepteur gamma Fc γ R plus particulièrement CD16(Fc γ RIII) et plus rarement le CD32(Fc γ RII), ou l'intégrines CD11b ou le récepteur du complément 1 (CR1/CD35)[115].

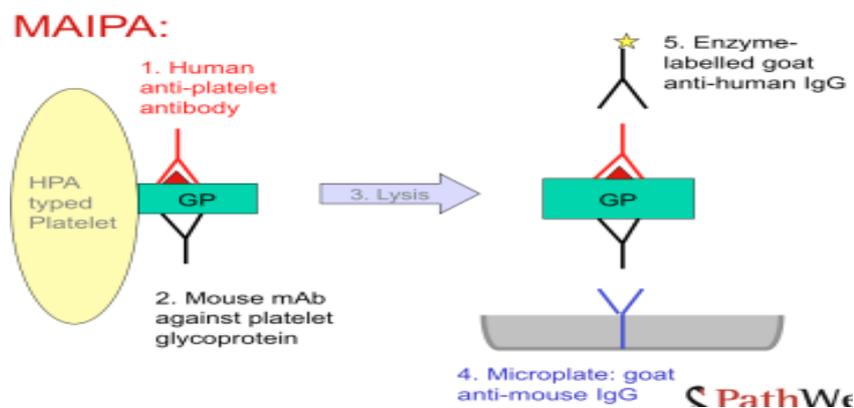


Figure 10: principe de la méthode MAIPA :1/un panel des plaquettes comportant divers types de glycoprotéines.2/ sont incubée avec le sérum contenant l'anticorps dirigée contre les glycoprotéines, si il y a des anticorps il vont se liée à la zone HPA(Human platelet antibody),3/après addition d'un anticorps dirige contre le glycoprotéines GPIIb/IIIa(Moab) cette anticorps va servir de support d'attachement sur la plaque de micro-titration(microplate), 4/après la formation de ce complexe ce complexe est isolée par une solubilisation des membranes plaquettaire par le triton-x100(détergent permettant de rendre perméable les membranes cellulaires) ainsi le complexe isolée est capturée par l'anticorps dans la microplaque utilisant un anticorps dirige contre la fraction cristallisable anticorps anti-Moab, 5/ la révélation est effectuée par a un anticorps marquée par la peroxydase dirigée contre la fraction cristallisable de l'anticorps anti-HPA[116].

Diagnostic du syndrome d'Evans

- Formules sanguines complètes
- Taux de réticulocytes
- Bilan d'hémolyse (LDH, haptoglobine, bilirubine non conjuguée)
- MAIPA (n'est pas systématique sauf si détermination anticorps anti-plaquettes est requise)
- Anticorps anti-neutrophiles contre le CD16/FcγRIII, CD11b, CD35/CR1, CD32/FcγRII (pas systématiquement)

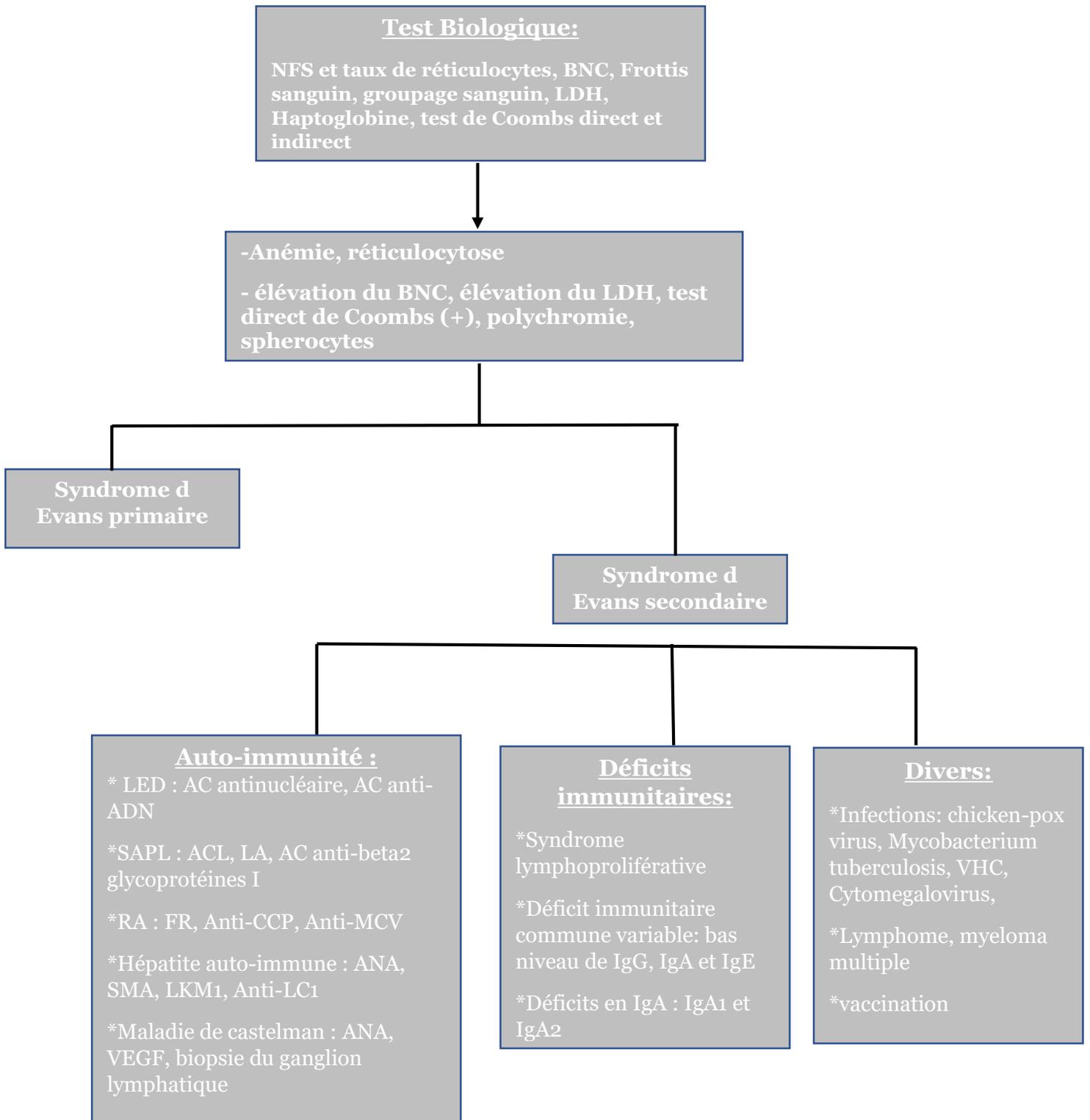
Pour exclure le diagnostic différentiel et déterminer l'étiologie du syndrome d'Evans secondaires

- Examens du frottis sanguin*
- Test viraux (HIV, HVB, HVC, EBV, CMV, parvovirus B19)
- Électrophorèse des protéines, concentration protéique et immunofixation
- Phénotype des lymphocytes circulants
- Cytométrie de flux pour hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)*
- Anticorps anti-nucléaire, anticoagulants lupiques, anticorps anti-phospholipides
- Aspiration médullaires et caryotypes*
- Biopsie de la moelle osseuse
- CT thoracique, abdominales et pelviennes
- Exploration génétique

Recommandations du diagnostic du syndrome d'Evans [117].

* : examens pour faire le diagnostic différentiel.

Arbres décisionnels de la Démarche de diagnostic du syndrome d'Evans primaire et secondaires[118].



VII. Difficultés de diagnostic

1. Incidence et manifestation de Coombs faux négatifs

L'incidence de test de Coombs faux négatifs n'est pas connue mais il a été estimée 3-11% de l'ensemble des cas, est dépendant, d'une part, sur le potentiel des réactifs utilisés pour le test[119]–[122].

Les manifestations ne diffèrent pas du test de Coombs (+), les manifestations biologiques retrouvées, l'anémie, élévation du bilirubine non conjuguée, élévation du lactate déshydrogénase, haptoglobine faible ou effondrée, frottis sanguin montrant des sphérocytes et des macrocytes polypolychromatique et parfois une splénomégalie, dans quelque cas des érythroblastes circulants, on peut observer aussi des erythrophagocytose dans le sang périphérique. La manifestation des AIHA est en fonction de l'intensité de l'hémolyse. L'haptoglobine peut être plus élevée que ce qui est attendue si l'hémolyse est moyenne avec une réponse inflammatoire induisant la synthèse exagérée de l'haptoglobine (phase aigüe de la réaction). Malgré que la réticulocytose soit un élément fondamental dans l'AHAI, le compte des réticulocytes peut ne pas être aussi élevée dans la maladie.

Dans une études faites pour répondre à cette question le compte des réticulocytes était inférieur à 4% dans 20% des cas d'AHAI [123], parfois des patients souffrant de reticulocytopenie développe une réticulocytose en réponse de la moelle osseuse[123], [124], et plus de 90% des patients avait des sphérocytes.

Une comparaison de 154 patients avec test de Coombs(-) et 62 patients avec test de Coombs(+) au Japon, l'auteur a mentionnée une différence significative statistiquement avec un taux significatif des globules blancs, réticulocytes, VGM, concentration sérique en protéines, haptoglobine chez les patients a Coombs(-) par rapport aux autres, mais les moyennes des différences était quantitativement petite et le standard de déviation était suffisamment grand de manière que les différences n'était pas significative dans l'évaluation des cas individuelles, il y a pas eu de différences dans la distribution des âges, sexe, la moyenne de densité des IgG à la surface globules rouges était plus faibles chez les patients a Coombs(-) de l'ordre de (179 IgG molécules /GR), contre (1379 IgG molécules/GR) chez les patients Coombs(+)

Quand on est en présence d'anémie, réticulocytose, sphérocytes, haptoglobine faible ou absent dans le cas où le test de Coombs(-) il faut utilisée les tests alternatives pour vérifier l'existence des anticorps à la surface des globules rouges dans les laboratoires de références[125].

2. La sensibilité du test de Coombs

La plupart des réactifs ont un seuil qui permette de détecter les globules rouges sensibilise avec des IgG capable d'induire l'hémolyse. Le seuil n'est pas déterminée mais c'est en fonction des réactifs commercial d'anti globuline utilisée, l'un des réactifs a prouvé qu' il n été pas capable de détecter moins de 500 IgG/GR [126], bien que d'autres réactifs montrait qu' il été incapable de détecté a un seuil inferieur a 150 IgG/GR[122]. Un taux IgG inferieur a 150 est capable d'induire l'hémolyse, comme il a été démontrée par Gillian et Al des auto-anticorps [127], [128], Mollisson et Al des allo-anticorps[129], Kajii et Al utilisant des techniques radio-immunologiques qui a rapporté une moyenne de IgG/GR de 133.1 dans 64 des cas de patients Coombs(-) en comparaison avec 58.8 dans les anémies non immunologiques[130]. Il a été cité avant une valeur de 33 IgG/GR chez des sujets sains 100 adultes[131].donc il y a toujours contrainte du réactif utilisé en rapport au seuil de détection et en cas de Coombs(-) l'utilisation des tests quantitatives quel seuil sera choisi pour tranché de positivité ou négativité.

Il a été considéré comme valeur de 335 ± 72 IgG/GR comme seuil de détection de positivité pour les réactifs commerciaux. Il ont conclu que les tests quantitatives doivent être fait dans le cas de test de Coombs(-) suspect, AHAI commence d'un seuil de 78.5 IgG/GR qui permet de détermine si c'est une cause immunologique ou d'autres types d'anémie avec une élévation non spécifique des IgG à la surface des globules rouges[130]. Cette approche n'a pas une sensibilité ou une spécificité à 100%, paramètres biologiques d'anémie hémolytique doivent être intégrée dans tous les diagnostics.

Bien qu' il existe une imperfection entre la force d'attachement d'anti globuline et le degré d hémolyse, cette relation est en fonction de la nature de l'anticorps, Evans en 1955 par une séries de dilutions a démontré que malgré la rémission partielles ou totales de l'hémolyse immunologique le test demeure positive avec des taux élevées quoique l'hémolyse n'a plus lieu, la force de la réaction varie en présence de la maladie ou en rémission, de manières indéterminée

de l'hémolyse [132]. Ces résultats furent confirmée et il parle d'autres facteurs qui influence l'hémolyse en plus de la densité et l'affinité comme le poids moléculaires des Ig, la conformation spatiales stériques de l'anticorps à la surface du globules rouges, ou le degré d'élimination des globules rouges sensibilisée in vivo par opsonisation par les macrophages[122].des patients en rémission peuvent avoir une réactions forte à l'anti globuline, Garrett et Al a expliqué avec les détails qu' il existe un élément en rapport avec l'anticorps qu' on arrive pas à élucidée clairement qui est responsable de la sévérité d'hémolyse(ex : alpha-méthyl dopa Coombs fortement(+) chez 20% des patients IgG(IgG1 surtout) ces patients ne manifeste pas d hémolyse ou les donneur positive avec absence d'hémolyse), Garratty avait expliquée ca par les IgG4 qui n'active pas le complément et les macrophages, contrairement aux IgG2 qui active faiblement les macrophages quand la Fc a un allotype particulier(85% des caucasiennes et 30% des asiatiques)[131].

Plusieurs efforts ont été faites pour standardiser les tests d'anti globuline et ceci revient à 5 décades. Chaplin[121] avait décrit les principales problèmes techniques de ces tests dans les faux positifs et les faux négatifs pour cause d'une spécificité inadéquates dans certains circonstances. La variabilité autour du réactif d'anti globuline joue un rôle important dans la sensibilité des tests[122].

3. Test de Coombs négatifs

Les principales causes responsables de la négativité du test de Coombs il existe 4 causes dont 3 principales :

- IgG non détectable par le test direct d antiglobuline
- Faibles affinités des anticorps IgG
- Isolement dans IgA ou IgM monomérique
- Voie de Natural killer amenant à une hémolyse

3.1.1. IgG non détectables

Par le test de Coombs comme on a vu précédemment (partie de la sensibilité) qu'il existe une variabilité importante dans le seuil de détection de nombreux réactifs d'antiglobuline utilisée pour remédier à ces problèmes il existe d'autres techniques qui permettent de quantifier la vraie valeur des anticorps présents à la surface des globules rouges comme :

A-La Cytométrie en flux[131], [133] est performe pour le test de Coombs négatifs après lavages des globules rouges par solution saline et utilisation des IgG antihumaines marquée par la fluorescéine isothiocyanate (FITC) après on incube à l'obscurité pendant 20min, après incubation on lave l'excès de l'anticorps marqué pour éviter la surestimation on lave par le phosphate buffered saline après on remet en suspension par une solution de paraformaldéhyde. Dans le cas de l'études réalisée par Chaudahry et Al[134] pour les patients avec Coombs (-) avec fortes suspicion d'anémie hémolytique d'origine immunologique le seuille de détection de fluorescence pour parle de positivité Fluorescence de l'échantillons \geq fluorescence du contrôles négatifs chez des patients sein ± 2 *écart types.

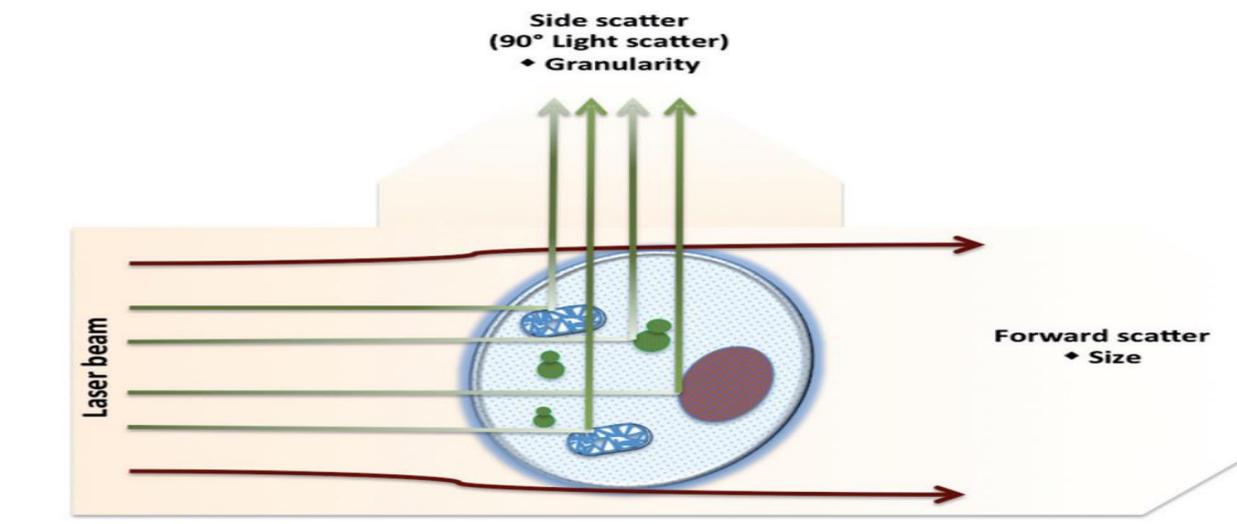


Figure 11: principe de fonctionnement de Cytométrie en flux avec des rayons dispersée a 90 degré (SCC) du a la présence des granulations informe sur la complexité de la cellule, FSC correspond à la détection dans le même axe et qui permet de détermine la taille de la cellule[135].

B-Enzyme linked antiglobuline il a été adapté de manière à évaluer la quantité des IgG à la surface des globules rouges, cette technique a permis de détecter les anticorps même à un seuil inférieur au test de Coombs cette technique nécessite le lavage contrairement à la technique sur gel, pour réaliser ce test on utilise une 0.1ml de suspension de globules rouges lave 5 fois avec PBS après on ajoute de l'antiglobuline humaine contenant une enzyme (la phosphatase alcaline) incubé à 37 degrés pendant 1 heure puis on ajoute le substrat (p-nitrophenyl phosphate) laisse à l'obscurité pendant 30min après lecture de la densité optique dans un tube contenant et 3N de NaOH qui jouera le rôle d'inhibiteurs de la réaction enzymatique[136].

C-Augmentation de la sensibilité des tests le polybrene®(hexadiméthrine bromide), c'est un polymère ammonium quaternaire qui permet de faciliter la détection des anticorps à la surface des globules rouges [137], pour ce but le test de polybrene se déroule en 3 phases, les globules rouges sont sensibilisés en présence du sérum dans un milieu faiblement ionique. Le polybrene non spécifique va induire une réaction d'agglutination ceci permet l'élaboration des ponts par les molécules d'anticorps. La troisième phase c'est la dispersion de l'agrégation formée par le polybrene par l'addition du citrate de sodium la présence des anticorps dirigés contre les globules est reconnue par la persistance d'agglutination malgré la neutralisation du polybrene par le citrate de sodium. La force de la liaison est proportionnelle à la concentration d'anticorps, la concentration d'antigènes[138] et des caractéristiques thermiques de la réaction. La procédure entière est complète dans moins de 3 minutes, dans le système rhésus le test est de 10-160 fois plus sensible que le test d'antiglobuline pour d'autres systèmes surtout pour le Kell la sensibilité est extrêmement augmentée des antiglobulines anti-c3 et anti-c4 peuvent être utilisées. Ainsi que le test de polybrene peut être utilisé pour détecter les auto-anticorps froids par congélation de 30 secondes avant l'ajout de du citrate-glucose[139].

Le polyéthylène glycol (PEG) est un potentiateur qui permet de diminuer le potentiel zêta des globules, les globules sont chargés négativement cette charge repousse les globules rouges ce qui diminue l'agglutination.

D-Élution par des globules rouges papainisées est une protéase extraite de la carica, de très divers mécanismes peuvent expliquer la réaction de l'hémagglutination, la modification de

certaines structures de la membrane qui permet l'accès à certains antigènes(rhésus) est une réduction de la charge négative de l'acide sialique responsable de la répulsion des globules rouges permettant ainsi aux globules rouges de se rapprocher l'une de l'autre. Selon l'activité protéolytique de la préparation de la papaine et le degré de l'exposition, les antigènes des groupes sanguins peuvent être mobilisés ceci induit une réduction d'activité, pas d'effet ou une augmentation de l'activité[134–136].

E-concentrée l'anticorps(augmente le ratio d'anticorps par rapport à l'antigène) cette technique permet de décrocher les anticorps en cas de présence à la surface des globules rouges malgré que le Coombs(-) l'éluion peut être réalisée par des méthodes physique ou chimique ou thermodynamique ces techniques ne sont pas standardisées en cas de discordance il faut utiliser divers techniques[142].

3.2. Faibles affinités des anticorps IgG

en 1964 Mollison avait découvert que la diminution des éléments ioniques du milieu de la réaction avait un effet sur la vitesse de la réaction ainsi que de la puissance de liaison ce qui avait un effet sur la sensibilité et par l'utilisation de staphylocoque aureus de sa protéine A qui a une forte affinité pour la FC des anticorps qui permet l'agglutination[131], [143], ces anticorps de faible affinité peuvent être perdus lors du lavage des hématies à 37 C, le lavage entre 0 et 4 C avec une solution saline permet d'éviter la perte de ces anticorps .

3.3. Isolement IgA ou IgM monomérique (faible poids moléculaire)

anticorps chauds

L'anémie hémolytique auto-immune peut être associée aux IgA ou IgM ne sont pas détectés par les tests de routine d'anti-globuline les tests d'agglutination ne sont pas standardisés mais c'est faisable par la Cytométrie de flux pour avoir une précision importante les faibles agglutinations de anti-IgM/IgA doivent être évitées par le FAB[122], [144]. Les manifestations cliniques sont similaires à celles des auto-anticorps IgG, les patients répondent au même traitement(splénectomie, corticothérapie), avant les scientifiques pensaient que les macrophages avaient un faible nombre de récepteurs aux IgA, mais de nos jours il y a une évidence que IgA participe à la phagocytose[145], cytotoxicité cellulaire médiée par voies d'anticorps[146], les

récepteurs du Fc α R a été clonée[147], en cas d IgM la fixation du complément peut donner une réaction positive pour les réactifs commerciales ou parfois agglutine après plusieurs lavages et dilution.

3.4. Hémolysé cellulaire médiée par la voie de Natural killer

cette destruction accrue est responsable de la non détection des globules rouges qui sont sensibilisée par les anticorps d'où l'intérêt de l'utilisation du chrome 51 radiomarqué qui est hexavalent une fois dans l'organisme il est réduit en trivalent pouvant accomplir des liaisons avec les chaînes bêta de l'hémoglobine[148].

4. faux positifs (test de Coombs)

Dans des études des donneurs de sang en parfaite santé le test de Coombs positive dans 1/100 000[149], cette réactions positive peut persisté pendant une longue période sans aucune évidence de l'AHAI, dans la plupart des cas disparaît, ou occasionnellement développe une AHAI[150], d'autres causes peuvent être impliquée l'existence d'anticorps anti-phospholipides, IgG non spécifique ou anticorps cytophile ont été incrimine dans la positivité du test, la fréquence de Coombs(+) d'IgG est approximativement 100 fois plus fréquent chez les patients à l'hôpital que chez les patients donneur de sang sain. Ces réactions peuvent être du a la prise de médicaments, transfusions. Dans une petite étude de comparaison de 3 groupes patients Coombs(+) avec AHAI, Coombs(+) sans anémie, Coombs(-) chez des sujets sains, la distribution moyenne des IgG/GR était respectivement 920, 307 et 54 avec des distributions différentes des sous classes des IgG1 a IgG4 dans les trois groupes[151] . Le Coombs (+) chez les patients sains ne doit pas pose problème de confusion si la clinique les autres paramètres biologiques ne sont pas en faveur.



Diagnostic différentiel



I. Micro angiopathie thrombotique

La microangiopathie est une maladie rare avec un pronostic sévères sans traitements[152] la MAT est caractérisée par l'agrégation des plaquettes dans la microcirculation, conduisant à une thrombocytopenie, destruction mécanique des globules rouges, des dysfonctionnements de plusieurs organes dépendant des sites de la thrombose, thrombopénie associée à une hémolyse mécanique conduisant à des schizocytes dans le sang est le signe de la maladie, dans une cohorte de 423 patients avec des purpura thrombotique thrombocytopenie(PTT), il a été démontrée que la PTT peuvent être non diagnostiquée est au lieu de celle-ci le diagnostic été de la cytopénie auto-immune dans plus de 20% des cas[153] . L'absence des schizocytes ou leur faible taux dans le sang peuvent rater le diagnostic, avec faible positivité du test de Coombs. Malgré le délai de 4 jours du diagnostic, la mortalité n'augmente pas. Les patients été traité par les corticoïdes et des IgIV, ce qui ne permet pas d'améliorer la cytopénie, la répétition de l'évaluation de taux de schizocytes dans le sang plusieurs fois, le syndrome d'Evans doit être reconsidérée quand les traitements de premières lignes est inefficace (partie du traitement), les patients avec le lupus peuvent développer le syndrome d'Evans ou la PTT.

II. Anémie suite à l'hémorragie induite par la PTI

Malgré que les hémorragies soient rare dans la PTI isolée, peut conduire à l'hémorragie gastro-intestinale responsable de l'anémie, dans ces cas une examination précise du frottis sanguin permet de nous orienter vers la cause d'anémie normocytaire dans le cas de syndrome d'Evans, arégénérative dans le cas d'une hémorragie aigue, ou anémie microcytaire dans le cas d'une hémorragie chronique. Les paramètres (haptoglobine, LDH, BNC) en cas de mesure seront dans la normale, avec test de Coombs négative.

III. Carence vitaminique

L'anémie due à la carence vitaminique en B12 avec une hémolyse intra-médullaire responsable des hauts niveaux de LDH, faible taux d haptoglobine, et quelque fois la présence de nombreux schizocytes dans le sang, est peut-être associé à la thrombopénie, la présence d'anémie arégénérative et mégaloblastique (VGM>120fL), est caractéristique pour ce type d'anémie avec des taux faibles de la vitamine B12 permet rapidement d'exclure le syndrome d'Evans.

IV. Syndrome myélodysplasique

Le syndrome myélodysplasique est responsable des cytopénies qui peut toucher les différentes lignées, plus particulièrement les globules rouges et les plaquettes. Le syndrome d'Evans est rapidement exclu comme l'anémie est arégénérative et la présence des éléments dysplasique dans le sang périphérique. L'examen du myélogramme est le caryotype confirme le diagnostic du syndrome myélodysplasique, dans le cas d'hémolyse associé au syndrome myélodysplasique, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) doivent être exclu par la Cytométrie de flux des clones de HPN ont été observées dans le syndrome myélodysplasique (SMD) 1-2%. Le syndrome d'Evans Il a été toujours associé dans les cas avec le SMD. Dans l'étude cohorte de 68 patients de SE le SMD a été seulement 3% des patients ont développé le SMD[53].

V. Hémoglobinurie paroxystique nocturne

HPN est une maladie rare, c'est une maladie acquise de la moelle osseuse due à une mutation dans le phosphatidyl inositol glycan classe A, l'un des gènes impliquée dans la production de la glycosylphosphatidylinositol(GPI) biosynthèse, le CD55 et le CD59 sont des inhibiteurs du complément dans HPN on a un déficit en CD55 et CD59 qui cause l'hémolyse des globules rouges par le complément, HPN peut évoluer vers une anémie aplasique, les patients peuvent se présenter par d'autres cytopénie qui peut évoquer le syndrome d'Evans, durant HPN le test de Coombs(-), taux de réticulocytes est plus faible par rapport à l'AHAI, le diagnostic du HPN est par Cytométrie de flux en utilisant un réactif spécifique(fluorescent Aero lysine)qui se lie à la GPI est permet de déterminer le déficit, le myélogramme et la biopsie sont d'intérêt est montre une moelle osseuse hypoplasique dans le cas d'association d'anémie aplasique, les corticoïdes sont de faible intérêt car peu efficace, le traitement se base sur l'administration des inhibiteurs du complément comme Eculizumab est la transplantation de la moelle osseuse en cas d'anémie aplasique.



Traitement



I. Prise en charge clinique du syndrome d'Evans chez les adultes

Due à la rareté du syndrome d'Evans, pas de stratégie thérapeutique n'a été mise en place, dans la plupart des cas sont extrapolé des traitements communément utilisés dans la PTI.

1. Traitement de premières lignes

1.1. les corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés à une dose journalière 1 mg/Kg de prednisone. La durée du traitement est déterminée par l'évolution de la cytopénie auto-immune : 3-4 semaines par une administration brutale est discontinuée ou une dégression rapide après une semaine de traitement[154]. Avec une dégression lente dans les six mois du SE-anémie. Des doses élevées de prednisone (plus de 1.5 mg/Kg) ont été recommandées pour traiter l'AHAI, suite à leurs différents effets indésirables les corticoïdes ne doivent pas dépasser une période plus de 3-4 semaines par cette dose, et le traitement de deuxième ligne doit être considéré en cas d'échec de traitement chez certains patients. Dans les cas critiques où le pronostic vital est en jeu une dose (supérieure à 15mg/Kg/jr) peuvent être utilisées.

La réponse initiale est de 80% mais la rémission pour une année après les corticoïdes en monothérapie est faible pour la PTI(20-30%), pour AHAI(33%)[155], [156]. Les corticoïdes et les immunosuppresseurs ne doivent pas être contre-indiqués dans la neutropénie-SE.

Dexaméthasone a été utilisée à 40mg/jr pendant 4 jours a été utilisée pour la PTI isolée, conduisant à une réponse rapide mais similaires au prednisone dans la réponse à long terme [157], [158].

1.2. IgIV

Ce traitement doit être réservé au patient souffrant de la PTI avec des taux de plaquettes(<30 G/L) associée avec d'importantes hémorragies, doit être évaluée par l'utilisation des scores d'hémorragie[159]. Il est utilisé à dose de 1g/Kg dans le 1^{er} jour et doit être répété au 3^{-ème} jour si les plaquettes restent(<30 G/L) [154].

Il peuvent être utilisée en 1er ligne quand les corticoïdes sont inefficace ou contre indiquée, dans d'autre cas ils sont associe au corticoïdes donnant lieu à une augmentation rapide des plaquettes[160].

Seulement une études a montrée l'intérêt de ce traitement dans l'AHAI avec augmentation du taux d'hémoglobine dans 12/37 patients(32%) augmentation de l'hémoglobine de 2 g et plus [161]. Cependant ce traitement peut augmenter le risque thrombotique durant le traitement de l'AHAI.

Le mécanisme d'action de ce traitement par la modulation des récepteurs de la Fc à la surface des cellules phagocytaire, il a été démontrée que les IgG ont un effet immunomodulateur dans des modelés d'animaux atteint par les polyarthrites il a été observé diminution des symptômes[162]. IgIV peut réguler l'activation du système du complément in vitro [163] et in vivo [164]. les bénéfices de l'IgIV sur la dermatomyosite cortico-résistante peuvent être réduits par Complexe d'attaque membranaire dans Capillaires endométriaux après traitement [165]. Ce mécanisme Il peut également interférer avec la myasthénie grave et Syndrome de Guillain Barry.

-
- Modulation de l'expression des récepteurs Fc γ à la surface des cellules phagocytaires
 - Sialylation des IgG
 - Inhibition de la cytolysé dépendant du complément
 - Modulation directe de la prolifération lymphocytaire
 - Remyélinisation
 - Neutralisation des anticorps circulants par interaction avec les régions variables des Ig IV
 - Sélection des répertoires par le biais d'une stimulation et/ou d'une inhibition de clones B et T
 - Modulation de la maturation et de la fonction des cellules dendritiques
 - Interactions avec d'autres molécules de surface des monocytes et des lymphocytes
 - Modulation de la production des cytokines et de leurs antagonistes naturels
-

Figure 12: mécanisme d'action Ig IV au cours des maladies auto-immune ou inflammatoire[166].

Transfusion sanguine

Dans le cas d'une anémie symptomatique, la transfusion des culots globulaires est essentielle. Le challenge quant au diagnostic du SE-anémie est de ne pas rate des allo-anticorps qui peuvent être masquée par des auto-anticorps, notamment les gens déjà transfusée ou des femmes qui ont été déjà enceintes, comme les auto-anticorps cible surtout la glycophorine, bande de protéines 3 et le système rhésus, des techniques spécifiques sont nécessaires pour déceler les allo-anticorps présent[167]. Ces techniques se basent sur l'auto-adsorption par la dilution du sérum permet la détection des allo-anticorps dans 20% des cas. L'auto-adsorption est basée sur l'élution des globules rouges des anticorps présent, ensuite le sérum de ce patient est mis en contact avec ces globules rouges, permettant la fixation des auto-anticorps ce sérum peut être utilisée pour la recherche des allo-anticorps. La profondeur de l'anémie peut limiter l'utilisation de cette procédure en raison de la non possibilité d'obtention d'un nombre suffisant de globule rouge. Si le patient été transfusée les dernières 3 mois, la technique ne doit pas être utilise due au faible globules rouges transfusée qui peut adsorber les allo-anticorps donc test négatif, quand l'auto-adsorption n'est pas faisable l'allo-adsorption peuvent être faites par la variété des globules rouges reçu par les donneurs. Malgré ça cette technique fait perdre beaucoup de temps et a une grande expertise ce qui limite la pratique.

La transfusion plaquettaire n'est pas recommandé pendant la PTI, due à la faible demie vie des plaquettes après la transfusion et ne montre pas d'effet dans le traitement de cette maladie chez la plupart des patients[168], la transfusion plaquettaire est requise en cas d'hémorragie sévères en association avec les médicaments immunomodulateurs, corticoïdes et IgIV notamment[111], [169].

2. Traitement de deuxième lignes

2.1. Rituximab

Le rituximab est un médicament de choix qui a montré une efficacité dans l'AHAI avec une réponse dans la 1ere année de 75% [155], [160]. Est dans la PTI, avec une réponse initial de 60% et à long terme de 30% [170]. La réponse du syndrome d'Evans était de 82% qui a chuté à 64% après un an de suivi[171].

Les données en rapport avec le rituximab dans le syndrome d'Evans secondaires sont rares, dans une étude qui a évalué du LES associée cytopénie auto-immune chez 71 patients, 11 des patients avec SE[172], la réponse au rituximab était de 60% des cas, qui est plus faible que dans le cas de l'AHAI ou PTI associée au LES, respectivement de 87.5% et 90%.

Par rapport au hémopathie malignes associé au syndrome d'Evans traité par rituximab, il existe seulement une étude chez les patients avec la leucémie lymphoïde chronique[75]. Parmi 25 patients la réponse au traitement était de 72% des cas, la moitié des patients ont reçu uniquement des corticoïdes et IgIV, les autres patients ont été traité par la chimiothérapie avec ou sans rituximab due à la progression (LLC). Une meilleure réponse quant à l'usage de la chimiothérapie (SE-thrombopénie : 78% avec une réponse complète de 67% ; SE-anémie : 100% avec une réponse complète de 38%) comparativement au corticoïdes ou IgIV seule (SE-thrombopénie : 71% avec une réponse complète de 42% ; SE-anémie ; 87% avec une réponse complète de 25%), malheureusement le rituximab n'a pas été utilisée tout seule dans cette étude cohorte. Les données sont essentielles pour détermine si le traitement est efficace en cas de syndrome d'Evans associe à l'hémopathie malignes ou celle-ci ne requière pas de traitement seulement la monothérapie modifie le pronostique à long terme de l'hémopathie maligne.

2.2. Splénectomie

La splénectomie est efficace dans la PTI est l'AHAI isolée avec une réponse de 86%(réponse complète de 66%)[173] et 70%(réponse complète de 40%), respectivement [110], [174]. Les données de la splénectomie en rapport avec le syndrome d'Evans d'une petites séries observe dans les cytopénies auto-immune avec une réponse initiale de 78-85, avec une réponse à long terme entre 42-62%[171], [175]. La splénectomie doit être évité en cas du syndrome lymphoproliférative auto-immune et le LES surtout en présence du syndrome d'anti phospholipides.

2.3. Immunosuppresseur

Le rituximab est un médicaments chimérique anti-CD20 médicament utilisé en deuxième ligne dans le SE réfractaire. Il a un effet immunosuppressive des cellules B dans le sang périphérique après une infusion[176]

Plusieurs immunosuppresseurs ont été essayé dans le syndrome d'Evans, avant l'apparition du rituximab. Cyclophosphamide, azathioprine, ciclosporine, ou mycophenolate ont été utilisée, en association avec les corticoïdes avec une réponse de 50-100%. De nos jours ces médicaments doivent être réservé pour les patients qui ne répondent pas au corticoïdes, rituximab et la splénectomie, à l'exception du syndrome d'Evans avec des hémopathie maligne qui requiert la chimiothérapie. Dans le cas du syndrome lymphoproliférative auto-immune, la splénectomie et le rituximab doit être évité car on aura une augmentation du risque de complication infectieux. Dans une cohorte de 30 enfants avec des cytopénie auto-immune réfractaire, sirolimus apparait d'être de grand intérêt avec une réponse de 100%(12/12) dans SLPA[177]. Le sirolimus a déclenché une bonne réponse(55.8%, 10/18) chez les patients réfractaire sans SLPA, parmi eux la moitié des 8 patients avec syndrome d'Evans ont eu une réponse[177]. Jusqu' à ce moment n'y a pas assez de données pour le syndrome d'Evans pour l'adulte.

Dans les années à venir l'usage des immunosuppresseurs va chuter due à l'apparition des nouvelles alternatives thérapeutiques qui peut être efficace dans les deux l'AHAI et la PTI et par extension syndrome d'Evans comme la fosfaminib(c'est un syk inhibiteurs qui va bloquer la phagocytose), inhibiteurs du Fc récepteurs néonatales, ou l'inhibition de la voie classique du complément[178], [179].

2.4. Transplantation des cellules hématopoïétiques.

Des hautes doses de chimiothérapie suivie de la transplantation des cellules souches hématopoïétiques est rares chez les patients avec les cytopénies auto-immunes est réservé aux patients présentant une résistance a des multiples lignes de traitement. une études conduit par NIH national Institute of Health chez 5 patients avec le syndrome d'Evans seule 2 patient ont été traite [180].

Les données du european group of Blood and marrow transplantation(EBMT) concernant 36 patients(parmi eux 7 avec SE, 12 PTI isolée, 7 AHAI isolée, 5 pure anémie aplasique, 2 pure aplasie de la ligne leucocytaire et 3 PTT) avec 38 transplants procédure furent reporte en 2004 [181]. La transplantation autologue a été performe chez 27 patients, avec 26 patients évaluable montrant une réponse prolongée de 9/26 (34.6%), réponse transitoire dans 6/26

(23%), non réponse dans 7/26 (26.9%), la mort relative au traitement de 3/26 (11.5%), ou la progression de la maladie 1/26(3.8%). Les 9 patients qui ont eu la transplantation allogéniques, 7 évaluable avec une réponse prolongée chez 5/7 (71.4%), les autres 2 sont mort des complications relatives à la transplantation ou à l'évolution de la maladie. En globale la progression de survie était de 45 +/- 21% pour la transplantation autologue est 78 +/- 28% pour la transplantation allogénique résultats sous réserve du au nombre inclus dans la transplantation allogénique.

Dans cette cohorte, 7 patients avaient le SE : 2 ont reçu une transplantation autologue conduisant à une réponse prolongée dans 1 cas et une réponse transitoire dans l'autre cas, tandis que 5 patients ont eu la transplantation allogénique avec une rémission dans 1 seuls cas, 2 cas non évaluable et 2 morts des complications de la transplantation ou de la maladie.

Les données de EMBT ont été mise à jour en 2008, avec un essai plus large avec 65 transplantations (37 autologue et 28 allogénique) chez 59 patients. En considération toutes les cytopénies auto-immunes, la survie de 5 ans était de 79 +/- 14% pour les autologue et 58 +/- 25% pour la transplantation allogénique.

12 patients avec SE ont été traite, 4 par transplantation autologue et 8 par des transplantation allogénique, mais leur évolution spécifique n'est pas abordé dans l'article [181].

Donc on peut tirer la conclusion que la transplantation doit être réservé aux patients résistants à la 1^{er} ligne et 2eme ligne et aux patients qui ne peuvent pas participer aux essais cliniques d'évaluation des nouvelles drogues.

2.5. Stimulation de la moelle osseuse par de la thrombopoïétine et l'érythropoïétine

Le déficits en thrombopoïétine est supporté par des cas rapporté [182], [183]. La thrombopoïétine est diminuée dans la PTI, avec un taux de réponse de 70-80% [184], [185]. Il est corrélé au risque thrombotique élevée, notamment chez les patients avec des facteurs de risques cardio-vasculaires, syndrome d'anti phospholipides, qui ont subi une splénectomie ou corticothérapie ou IgIV[186]. En considération du risque thrombotique dans l'AHAI [187], [188]. Ce qui peut extrapoler au SE-anémie, TPO doivent être utilisée avec précaution avec les

patients avec SE et une hémolyse active mais il peut aider chez les patients avec thrombopénie sévères sans SE-anémie.

Il a été récemment démontrée dans une étude multicentrique rétrospective de 51 patients avec isolement AHAI que EPO était d'un grand intérêt[189]. La plupart des patients ont reçu le traitement EPO après 2 ans cause de non réponse aux autres traitements dans 2/3 des cas, EPO été utilisée chez 2/3 des patients. Augmentation de l'hémoglobine de plus de 2g/dl dans 70% des cas, après 2 semaines chez la moitié des patients, EPO été utilisée en discontinue chez 1/3 des patients répondeurs au traitement. Le risque thrombotique a eu lieu dans 2 cas.

Donc les résultats observés en cas SE-anémie EPO s'est avérée efficace pour le traitement avec une bonne tolérance est doit être utilisée chez les patients qui ne s'améliore pas sous immunomodulateurs.

2.6. Anticoagulant

Il est clair selon plusieurs études que AHAI augmente le risque thrombotique [187], [188], [190]. Surtout quand la maladie est active avec augmentation durant les 3 premiers mois après le diagnostic. Malgré ça il n'existe pas de recommandation concernant la prophylaxie durant AHAI isolée, les experts considère que la thrombo-prophylaxie doit être initiée pendant la période active de la maladie[110].

Cette prophylaxie permette d'évité les thrombose veineuse, comme il a été reporte dans une étude monocentrique qui a montrée 5 exacerbation de TVP de 15 durant l'isolement d'AHAI quand l'anticoagulant n été pas utilisée, contre 1 exacerbation de TVP de 21 quand y avait utilisation d anticoagulant [191].

De ces résultats ceci peut être extrapolé au SE sauf en cas de thrombopénie profonde. Donc il est recommandé d utilise l'héparine a bas poids moléculaires dans le SE chez les patients hospitalise ou avec des risques de TVP âge 70 ans, antécédant de TVP, mobilité réduite, cancer active, thrombophilie connue, récente chirurgie ou traumatisme, infection aigue, insuffisance cardiaque ou respiratoires et chez patients avec SE avec un taux de plaquettes supérieurs à 50G/L.

Tableau des traitements de deuxième lignes du syndrome d'Evans : 2* : deux fois

/jr ; ND. Non déterminée ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complètes[118]

Médicaments	Dose	Voie d Administration	Résultats
Rituximab			
	375 mg/m ² /sem/4 doses[192]	ND	Rémission: 1/1
	375 mg/m ² /sem/3–4 doses[193]	ND	Rémission: 13
	375 mg/m ² /sem/4 doses[194]	ND	Bonne réponse
	375 mg/m ² /sem/4 doses[195]	ND	Rémission: 1/1
	375 mg/m ² //sem/4 doses[196]	IV	Rémission: 1/1
	375 mg/m ² /sem/4 doses[197]	IV	Bonne réponse: 1/1
	375 mg/m ² /sem/4 doses[198]	IV	NR: 1
	375 mg/m ² /jr/8 doses[199]	ND	NR: 1
	375 mg/m ² /sem/3 doses[200]	IV	Réponse: 5/5
	375 mg/m ² /sem/4 doses[201]	IV	Rémission: 1/1
	375 mg/m ² /sem[202]	IV	Patient 1: NR de AHAI, mais RC de PTI;
			Patient 2: NR; Patient 3: CR for AHAI,
			NR pour ITP; Patient 4: NR de AHAI
	375 mg/m ² /3 sem/5 doses[203]	IV	Bonne réponse: 1/1
	375 mg/m ² /sem[204]	IV	Rémission: 1/1
	375 mg/m ² /sem/6 sem[205]	IV	Rémission: 2/2
	375 mg/m ² /sem/4 sem[206]	IV	Réponse: 1/1
Alemtuzumab	10 mg/jr/10 jr[207]	IV	Réponse: 2; réponse transitoire
Mycophenolate mofetil	650 mg/m ² /2*.[81]	ND	Réponse: 14
	50 mg/kg/jr[208]	ND	Rémission complète : 1/1
	50 mg/kg/jr[209]	ND	Rémission soutenue: 1/1
	500 mg/jr, puis 1–3 g/jr[210]	ND	Réponse: 10, 1 avec SE
	500 mg/jr/2*., then 1 g/jr/2* [211]	ND	Réponse: 4
Cyclosporine	ND[212]	ND	Rechute
	6 mg/kg/jr[213]	ND	Réponse: 1/1
	ND[214]	ND	RC: 16/18
	10 mg/kg/jr/8 mois[215]	ND	Rémission: 1/1
	5 mg/kg/jr/2* for 6 jr, then 3 mg/kg/jr[216]	ND	RP: 1/1
	5–6 mg/kg/jr devisee [217]	Orale	Réponse: 5
	10 mg/kg/jr[218]	ND	Réponse
Cyclophosphamide	1,000 mg[219]	IV	RC: 6/8
	50 mg/kg/jr/4 days[220]	ND	Rémission: 1, NR: 1
	500 mg/m ² /4 sem[221]	ND	RP: 1/1

3. La prise en charge du syndrome d'Evans pendant la grossesse.

La prise en charge pendant la grossesse est un défi de la plupart des médicaments utilisés dans le SE ne sont pas recommandés. Notamment la rituximab et la TPO, cependant quelques études ont montré leur intérêt favorable [222], [223].

Durant la grossesse les corticoïdes demeurent la pierre angulaire du traitement due à leur haute efficacité et le faible délai d'action.

IgIV sont aussi efficaces dans la SE-thrombopénie, non recommandés SE-anémie. Azathioprine est efficace dans les deux SE-anémie, SE-thrombopénie ce traitement doit être maintenu si le SE existe avant la grossesse, cependant suite à son délai d'action lent, il est de faible intérêt en cas de syndrome d'Evans secondaire à la grossesse.

La splénectomie est efficace sur l'anémie et la thrombopénie mais reste difficile pendant la grossesse et nécessite des améliorations durant le 2ème trimestre de grossesse quand on a besoin.



Complication



I. Médiane de survie

La médiane de survie du syndrome d'Evans a augmenté est proche de 7 an, pour la médiane de survie du syndrome d'Evans secondaire est pauvre par rapport au SE primaire[82] avec une survie sur 5 ans de 75% [222], qui chute à 38% dans le SE secondaire[82]. La survie est plus faible que celles des cytopénies auto-immune(8.7 ans pour AHAI isolée et de 12.7 ans pour la PTI), 30% des décès survient la 1 ère années du diagnostic, avec un Hazard ratio de mort est de 12.7 à la 1 ère années, 2.3 entre 1-5 ans et 1.5 entre 5-10 ans [82].

La cause de décès est l'hémorragie, avec une fréquence similaire par rapport a celles observe dans la PTI dans la même période, et néoplasme hématologique, et notamment dans le SE secondaire[82].

Une augmentation de décès a été observé dans une large étude cohorte italienne d'AHAI avec un Hazard ratio de décès de 6.8% (95 IC : 1.99-23.63) pour SE comparée à AHAI isolée[178]. Dans cette études SE a montré un risque de mortalité élevée durant l'AHAI , autres risque observe risque infectieux, insuffisance rénale aigue, surtout en cas de splénectomie, et la nécessité de plus de 3 lignes de thérapie[178].

II. La prise en charge des complications

Les complications sont très rares durant le SE, il nécessite une identification et prise en charge, la thrombopénie du SE associe au risque hémorragique, hémorragie intracrâniennes et viscérales, et gastro-intestinales hémorragie responsable d'une anémie profonde doit être prise en charge de la même manière que celles de la PTI. Les recommandation dont basée sur les avis d'une comité d'experts, opinions ou données cliniques(grade C)[111].

Des hautes doses de corticoïdes(quotidienne de méthylprednisolone avec une dose maximale de 15mg/Kg/jr pour 3 jours et pas plus de 1g/jr) sont utilisée en association avec IgIV(1g/kg/jr pendant 2 jours consécutive)[111].

En raison d'obtenir une homéostasie rapide, la transfusion plaquettaire est recommandée dans les situations sévères d'hémorragie incontrôlé et peut être répété toutes les 8h jusqu' à l'arrêt de l'hémorragie, les immunomodulateurs sont efficace. dans une étude rétrospective de

40 patients traités par IgIV et transfusion plaquettaire avec un taux de plaquettes de bas de 10 G/L, a augmenté à 55 G/L et 69 G/L a été observé dans le 1^{er} et 2^{-ème} jours respectivement[169]. Après 1 jour le taux des plaquettes était supérieur à 50 G/L pour 62.7% des patients avec un arrêt d'hémorragie pour tous les patients.

La perfusion hebdomadaire de vinca alcaloïdes (10mg de vinblastine ou 1mg/m² de vincristine) est recommandée. Dans une étude prospective de 35 patients avec une PTI isolée ces patients ont été non répondeurs aux corticoïdes associés à l'IgIV, la combinaison de traitement de haute dose de méthylprednisolone avec IgIV et vinca alcaloïde ont montré une réponse de 71%[224].

Récemment le centre de référence français a montré dans une étude rétrospective que une dose hebdomadaire de romiplostim (10 µg/Kg) ajoutée aux corticoïdes et IgIV ont montré une réponse [225]. Parmi les 30 patients inclus dont 20 ont reçu le vinca alcaloïde associé avec romiplostim a été comparée avec une étude cohorte de 22 patients recevant vinca alcaloïdes sans TPO, tous les patients avaient une hémorragie sévère avec absence de réponse pour les corticoïdes et IgIV bien que la réponse n'était pas significative à J7 (70% contre 48%), une réponse complète quant à l'association de romiplostim avec vinca alcaloïdes (60% contre 29%), les deux avaient une réponse complète est élevée à J14 (80% contre 43% et 70% contre 17% respectivement), malgré que cette stratégie a fait apparaître le risque thrombotique de romiplostim avec des thromboses dans deux cas recevant des hautes doses de romiplostim (1 TVP avec embolie pulmonaire avec des plaquettes à 629 G/L et une ischémie à 239 G/L de plaquettes.

Malgré le délai d'action lent (3-4 sem), une administration précoce de rituximab doit être faite pour éviter les complications critiques[111].

La splénectomie est rare pour le traitement d'urgence mais il montre des résultats rapides en post-opératoires [108].

III. Hémolyse et survie

Les données concernant la prise en charge de l'hémolyse est rare, particulièrement dans le SE, la prise en charge se base sur les recommandations sur AHAI isolée.

Due à la durée d'action lente des médicaments (corticoïdes, immunosuppresseur et rituximab) utilisée pour la prise en charge isolée de l'AHAI par extension, la transfusion des globules rouges demeure essentielles pour éviter l'hypoxémie sévères. Les allo-anticorps ont augmentée de 30% chez les patients avec AHAI précédemment transfuse ou femme enceinte[226]. Dans les cas d'urgences la transfusion sanguine demeure importante [227], [228].

Hautes doses de méthylprednisolone est recommandé pour PTI basée sur les recommandations d'experts[228].

La rituximab peuvent être utilisée précocement pour éviter les complications hémolytique sévères, malgré que les données montre que l'usage des IgIV dans AHAI avec réponse observe chez 1/3 des patients[161], qui peut être discutée dans cette situation.

Pour mobilise ces auto-anticorps, la plasmaphérèse a été utilisée avec des résultats contradictoires dans AHAI sévères, une étude a montré une réponse observe dans 4/6 pour AHAI et 4/4 du SE [229]. Dans une études monocentrique cas-contrôle pour évaluer le taux de gaine d'hémoglobine chez les patients avec AHAI sévères, incluant 8 patients avec des AHAI chauds et deux agglutinines froids [230]. Tous les patients avaient besoins de transfusion de culots globulaires, et 5 patients a été traité avec d'échanges de plasma. Après 5 jours de transfusion l'hémoglobine n'a pas eu d'augmentation dans les deux groupes. the American society apheresis states qui n'a pas montrée l'intérêt de la plasmaphérèse dans l'AHAI sévères avec une prise de décision individuelle due au manque de données [231].

Inhibition de la voie du complément représente une nouvelle approche thérapeutique pour traite les cytopénies auto-immunes. L'efficacité de eculizumab, c5b inhibiteurs a été reportes dans quelques cas AHAI sévères [232], [233].



CONCLUSION



Le syndrome d'Evans est une rare combinaison de l'AHAI et la PTI dans 50 % des cas avec des maladies variées comme le lupus érythémateux d'esséminée, hémopathies malignes, déficits immunitaires cette dernière et la plus rencontrée chez les enfants son pronostic est mauvais par rapport à une cytopénie auto-immune isolée est très mauvais en cas d'association avec les hémopathies malignes, la prise en charge est empirique est basée sur les extrapolation des recommandation en cas d'AHAI et la PTI les deux ou isolée, les corticoïdes demeures dans le traitement de premières lignes avec des courtes durées des SE-thrombopénie et six mois pour SE-anémie. Le traitement de deuxième ligne l'un des plus efficace sur la thrombopénie et l'anémie le rituximab, immunosuppresseur, splénectomie. Dans le cas spécifique du syndrome lymphoproliférative auto-immune. Mycophenolate mofetil ou sirolimus doivent être préféré.

Syndrome d'Evans est une maladie rare avec des caractères hétérogènes caractérisé par multiples rechutes dans le temp, malgré la diversité des traitements. La combinaison des facteurs génétiques et épigénétiques apparait qu'ils sont incriminés dans la pathogenèse, et la connaissance de l'étiologie précise permet de oriente la stratégie thérapeutique avec les moins des effets indésirables ainsi améliorant la qualité de vie des patients, avec des résultats parfois insatisfaisants avec passage à la chronicité, avec des complications catastrophiques sur le plan clinique qui peuvent conduire au décès.

Des études approfondie et multiple prospectives et essais cliniques doivent être faites pour permettre d'avoir la connaissance de la maladie et de la physiopathologie pour connaitre la réponse au traitement à long terme et ainsi la guérison du syndrome d'Evans.



Résumés



Résumé

Titre : syndrome d'Evans avancées et actualités

Auteur : SIYAR Hamza

Directeur de la thèse : Pr Souad BENKIRANE

Mots clés : syndrome d'Evans, PTI, AHAI, cytopénies auto-immunes.

Le syndrome d'Evans est une maladie chronique et rare caractérisé par une atteinte des globules rouges (AHAI) et des plaquettes (PTI) avec un test de Coombs direct positif. Il est classifié en primaire et secondaire avec une fréquence élevée chez les patients atteints de l'AHAI. Le syndrome d'Evans prédomine chez les enfants, due aux dysrégulations du systèmes immunitaires ou un syndrome lymphoproliférative auto-immune. Syndrome d'Evans durant la grossesse est associée à un haut risque de morbidité pour le fœtus, incluant des hémolyses sévères avec des hémorragie intracrâniennes avec des séquelles neurologiques et le décès. La présentation clinique du syndrome d'Evans comporte la fatigue, pâleur, ictères et des hémorragies des muqueuses. Avec des remissions et des rechutes tout a long de la vie des patients, et des manifestations aigues comme des hémorragies catastrophiques et des hémolyses massives. Des théories récentes de biologie moléculaires expliquent la physiopathologie du syndrome d'Evans avec des déficits en CTLA4, LRBA, rapport CD4/CD8. Le traitement de première ligne comporte les corticoïdes, avec les immunoglobulines administrées en intraveineux utilisées dans les cas sévères du purpura thrombopénique. Traitement de deuxième ligne comporte le rituximab, mycophenolate mofetil, ciclosporine, vincristine, azathioprine, sirolimus et les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine. Dans les cas de non réponse les immunosuppresseurs peuvent être utilisés, la transplantation des cellules souches hématopoïétiques est de grande valeur suite à succès achevés, malgré qu'il faut prendre en considération des potentiels effets indésirables.

Summary

Title: Advanced Evans syndrome and actualities

Author: SIYAR Hamza

Supervisor: Prof. Souad BENKIRANE

Keywords: Evans syndrome, ITP, AHAI, autoimmune cytopenia.

Evans syndrome is a chronic and rare disease characterized by damage to red blood cells (AHAI) and platelets (ITP) with a positive direct Coombs test. It is classified as primary and secondary with a high frequency in patients with AHAI. Evans syndrome is predominant in children due to dysregulations of the immune system or autoimmune lymphoproliferative syndrome. Evans syndrome in pregnancy is associated with a high risk of morbidity to the fetus, including severe hemolysis with intracranial hemorrhage with neurological sequelae and death. The clinical presentation of Evans syndrome includes fatigue, pallor, jaundice, and mucosal hemorrhages. With lifelong remissions and relapses, and acute manifestations such as catastrophic bleeding and massive hemolysis. Recent theories of molecular biology explain the pathophysiology of Evans syndrome with deficits in CTLA4, LRBA, CD4 / CD8 ratio. The first line of treatment consists of corticosteroids, with intravenous immunoglobulins used in severe cases of thrombocytopenic purpura. second line treatment includes rituximab, mycophenolate mofetil, cyclosporine, vincristine, azathioprine, sirolimus, and thrombopoietin receptor agonists. In cases of non-response immunosuppressants can be used, transplantation of hematopoietic stem cells is of great value following successful completion, although consideration must be given to potential adverse effects.

ملخص

عنوان: متلازمة إيفانز آخر التطورات

مؤلف : سيار حمزة

الأستاذة المشرفة: سعاد بنكران

الكلمات الأساسية: متلازمة إيفانز, انحلال كريات الدم الحمراء و البيضاء, قلة الخلايا المناعية

متلازمة إيفانز هي مرض مزمن ونادر يتميز بتلف خلايا الدم الحمراء المناعي والصفائح الدموية المناعي مع اختبار كومبس المباشر الإيجابي. يتم تصنيفها على أنها أولية وثانوية ذات تكرار مرتفع في مرضى انحلال الدم الحاد المناعي. تسود متلازمة إيفانز عند الأطفال، بسبب خلل في الجهاز المناعي أو متلازمة التكاثر اللمفاوي المناعي الذاتي. ترتبط متلازمة إيفانز أثناء الحمل بارتفاع مخاطر الإصابة بالأمراض الجنينية، بما في ذلك انحلال الدم الحاد مع نزيف داخل الجمجمة مع عقابيل عصبية وموت. يشمل العرض السريري لمتلازمة إيفانز التعب والشحوب واليرقان ونزيف الأغشية المخاطية. مع فترات هدوء وانتكاسات طوال حياة المرضى، ومظاهر حادة مثل النزيف الكارثي وانحلال الدم الهائل. تشرح النظريات الحديثة للبيولوجيا الجزيئية الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة إيفانز مع وجود عجز في نسبة ستلا4 و عديدات السكاريد الدهنية (LPS) - بروتين مرعاة مستجيب يشبه البيج و سدي / 4سدي8. يتكون الخط الأول من العلاج من الستيرويد، مع استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي في الحالات الشديدة من نقص الصفائح. يشمل علاج الخط الثاني ريتوكسيماب وميكفينولاتو سيكلوسبورينو فينكريستين وازاتيوبرين و سيروليميس و ناهضات مستقبلات ترمبوبيوتين. في حالات عدم الاستجابة يمكن استخدام مثبطات المناعة، فإن زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم له قيمة كبيرة بعد الانتهاء بنجاح، على الرغم من أنه يجب مراعاة الآثار الضارة المحتملة.



Références



- [1].« les anémies cours d'hématologie biologique. Pr A.JEAIDI ».
- [2].Gehrs, B. C. & Friedberg, R. C. Autoimmune hemolytic anemia. *American journal of hematology* 69, 258–271 (2002) ».
- [3]. « Autrel-Moignet, A. & Lamy, T. Autoimmune neutropenia. *Presse médicale (Paris, France : 1983)* 43, e105–18 (2014) ».
- [4]. Waters, H. W.: Neonatal Thrombocytopenic Purpura, *Am. J. Obst. & Gynec.* 51:708, 1946. Struebel, C. F.; Campbell, D. C., and Hagedorn, A. B.: The Problem of Essential Thrombocytopenic Purpura, *M. Clin. North America* 33:1027, 1949. Sanford, H. N.; Leslie, E. I., and Crane, M. M.: Congenital Thrombocytopenia, *Am. J. Dis. Child.* 51:1114 (May) 1936. »
- [5].« Wright, J. H.: The Histogenesis of the Blood Platelets, *J. Morphol.* 21:263, 1910 ».
- [6].« Dameshek, W., and Miller, E. B.: The Megakaryocytes in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, *Blood* 1:27, 1946 ».
- [7].« Evans, R. S., and Duane, R. T.: Acquired Hemolytic Anemia: I. The Relation of Erythrocyte Antibody Production to Activity of the Disease: II. The Significance of Thrombocytopenia and Leukopenia, *Blood* 4:1196, 1949. »
- [8].« Doan, C. A., and Wright, C. S.: Primary Congenital and Secondary Acquired Splenic Panhematopenia, *Blood* 1:10, 1946 ».
- [9].« Singer, K., and Rotter, R.: Studies on Thrombocytopen : I. A Reliable Test for This Principle in Organ Homogenates and in Urine, *J. Lab. & Clin. Med.* 34:1336, 1949 ».
- [10]. « Troland, C. E., and Lee, F. C.: Thrombocytopen: A Substance in the Extract from the Spleen of Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura That Reduces the Number of Blood Platelets, *J. A. M. A.* 111:221 (July 16) 1938 ».
- [11]. « Singer, K., and Rotter, R.: Studies on Thrombocytopen : I. A Reliable Test for This Principle in Organ Homogenates and in Urine, *J. Lab. & Clin. Med.* 34:1336, 1949 ».
- [12]. « Zucker, H. D.: Platelet Thrombosis in Human Hemostasis: A Histological Study of Skin Wounds in Normal and Purpuric Individuals, *Blood* 4:631, 1949 ».
- [13]. « Bogardus, G.; Allen, J. G.; Jacobson, L. O., and Spurr, C. L.: Role of Splenectomy in Thrombocytopenic Purpura, *Arch. Surg.* 58:16 (Jan.) 1949 ».

- [14] « Singer, K.; Bornstein, F. P., and Wile, S. A.: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura : Hemorrhagic Diathesis with Generalized Platelet Thromboses, *Blood* 2:542, 1947. »
- [15] R. S. Evans, « PRIMARY THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND ACQUIRED HEMOLYTIC ANEMIA: Evidence for a Common Etiology », *AMA Arch Intern Med*, vol. 87, n° 1, p. 48, janv. 1951, doi: 10.1001/archinte.1951.03810010058005.
- [16] « Bedson, S. P., and Johnson, M. E. : Further Observations on Platelet Genesis, *J. Path. & Bact.* 28:101, 1925 ».
- [17] « Takeuchi, O. & Akira, S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140, 805–820 (2010) ».
- [18] « Goodnow, C. C., Sprent, J., Fazekas de St Groth, B. & Vinuesa, C. G. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 435, 590–597 (2005) ».
- [19] « Wing, K. & Sakaguchi, S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nature immunology* 11, 7–13 (2010) ».
- [20] E. Levy, « Identification de causes génétiques du syndrome d’Evans pédiatrique », p. 250.
- [21] « von Boehmer, H. & Melchers, F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nature immunology* 11, 14–20 (2010) ».
- [22] « Melchers, F. Checkpoints that control B cell development. *The Journal of clinical investigation* 125, 2203–2210 (2015) ».
- [23] « Carpenter, A. C. & Bosselut, R. Decision checkpoints in the thymus. *Nature immunology* 11, 666–673 ».
- [24] « Chapitre11 ».
http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre11.htm (consulté le févr. 17, 2021).
- [25] « Liston, A., Lesage, S., Wilson, J., Peltonen, L. & Goodnow, C. C. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nature immunology* 4, 350–354 (2003) ».
- [26] « Abramson, J., Giraud, M., Benoist, C. & Mathis, D. Aire’s partners in the molecular control of immunological tolerance. *Cell* 140, 123–135 (2010) ».

- [27] « Li, P. et al. Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Clinical reviews in allergy & immunology* (2015) ».
- [28] « Magerus-Chatinet, A. et al. FAS-L, IL-10, and double-negative CD4⁻ CD8⁻ TCR alpha/beta⁺ T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function. *Blood* 113, 3027–3030 (2009) ».
- [29] « Bidere, N., Snow, A. L., Sakai, K., Zheng, L. & Lenardo, M. J. Caspase-8 regulation by direct interaction with TRAF6 in T cell receptor-induced NF-kappaB activation. *Current biology : CB* 16, 1666–1671 (2006) ».
- [30] « Fontenot, J. D., Gavin, M. A. & Rudensky, A. Y. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nature immunology* 4, 330–336 (2003) ».
- [31] « Barzaghi, F., Passerini, L. & Bacchetta, R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome : a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Frontiers in immunology* 3, 211 (2012) ».
- [32] « Zheng, Y. et al. Genome-wide analysis of Foxp3 target genes in developing and mature regulatory T cells. *Nature* 445, 936–940 (2007) ».
- [33] « Rudra, D. et al. Transcription factor Foxp3 and its protein partners form a complex regulatory network. *Nature immunology* 13, 1010–1019 (2012) ».
- [34] « Caudy, A. A., Reddy, S. T., Chatila, T., Atkinson, J. P. & Verbsky, J. W. CD25 deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, Xlinked-like syndrome, and defective IL-10 expression from CD4 lymphocytes. *The Journal of allergy and clinical immunology* 119, 482–487 (2007) ».
- [35] « Goudy, K. et al. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 146, 248–261 (2013) ».
- [36] « Krummey, S. M. & Ford, M. L. Braking bad : novel mechanisms of CTLA-4 inhibition of T cell responses. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 14, 2685–2690 (2014) ».
- [37] « Grohmann, U. et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nature immunology* 3, 1097–1101 (2002) ».

- [38] « Oderup, C., Cederbom, L., Makowska, A., Cilio, C. M. & Ivars, F. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4-dependent down-modulation of costimulatory molecules on dendritic cells in CD4+ CD25+ regulatory T-cell-mediated suppression. *Immunology* 118, 240–249 (2006) ».
- [39] « Stahl, E. A. et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nature genetics* 42, 508–514 (2010) ».
- [40] « Olde Nordkamp, M. J. M., Koeleman, B. P. & Meyaard, L. Do inhibitory immune receptors play a role in the etiology of autoimmune disease? *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 150, 31–42 (2014) ».
- [41] « Qu, H.-Q. et al. Remapping the type I diabetes association of the CTLA4 locus. *Genes and immunity* 10 Suppl 1, S27–32 (2009) ».
- [42] « He, J. et al. STAT3 mutations correlated with hyper-IgE syndrome lead to blockage of IL-6/STAT3 signalling pathway. *Journal of biosciences* 37, 243–257 (2012) ».
- [43] « Koskela, H. L. M. et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 366, 1905–1913 (2012) ».
- [44] « EVANS, R. S., TAKAHASHI, K., DUANE, R. T., PAYNE, R. & LIU, C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *A.M.A. archives of internal medicine* 87, 48–65 (1951) ».
- [45] « Pui, C. H., Wilimas, J. & Wang, W. Evans syndrome in childhood. *The Journal of pediatrics* 97, 754–758 (1980) ».
- [46] « Wang, W. C. Evans syndrome in childhood: pathophysiology, clinical course, and treatment. *The American journal of pediatric hematology/oncology* 10, 330–338 (1988) ».
- [47] N. Soo-Chin, « Evans syndrome: a report on 12 patients », *Clinical & Laboratory Haematology*, vol. 14, n° 3, p. 189-193, juin 2008, doi: 10.1111/j.1365-2257.1992.tb00364.x.
- [48] « Mathew, P., Chen, G. & Wang, W. Evans syndrome: results of a national survey. *Journal of pediatric hematology/oncology* 19, 433–437 (1997) ».
- [49] « Savaşan, S., Warriar, I. & Ravindranath, Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Archives of disease in childhood* 77, 245–248 (1997) ».

- [50] « Michel, M. et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency : analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine* 83, 254–263 (2004) ».
- [51] « Blouin, P. et al. [Evans' syndrome : a retrospective study from the ship (French Society of Pediatric Hematology and Immunology) (36 cases)]. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie* 12, 1600–1607 (2005) ».
- [52] « Teachey, D. T. et al. Unmasking Evans syndrome : T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood* 105, 2443–2448 (2005) ».
- [53] « Michel, M. et al. The spectrum of Evans syndrome in adults : new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 114, 3167–3172 (2009) ».
- [54] « Aladjidi, N. et al. Evans Syndrome in Children : Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Frontiers in pediatrics* 3, 79 (2015) ».
- [55] « Al Ghaithi, I. et al. Combined Autoimmune Cytopenias Presenting in Childhood. *Pediatric blood & cancer* 63, 292–298 (2016) ».
- [56] « Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25: 1271–7 ».
- [57] « Costallat, G. L., Appenzeller, S., & Costallat, L. T. L. (2012). Syndrome d'Evans et lupus érythémateux systémique : présentation clinique et évolution. *Revue Du Rhumatisme*, 79(3), 241–244. doi:10.1016/j.rhum.2011.07.009 ».
- [58] « Lube GE, Ferriani MP, Campos LM, et al. Evans syndrome at childhood-onset systemic lupus erythematosus diagnosis: a large multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1238–1243 ».
- [59] « Dhingra KK, Jain D, Mandal S, Khurana N, Singh T, Gupta N. Evans syndrome: a study of six cases with review of literature. *Hematology*. 2008;13(6):356–360 ».
- [60] « Tokgoz H, Caliskan U, Atas B, Ozbek O, Tavail B. Spontaneous rupture of the spleen in a patient with systemic lupus erythematosus initially presented as Evans syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(1): e39–e41 ».

- [61] « Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:377–382 ».
- [62] « Martinuzzo ME, Maclouf J, Carreras LO, Levy-Toledano S. Antiphospholipid antibodies enhance thrombin-induced platelet activation and thromboxane formation. *Thromb Haemost*. 1993;70:667–671 ».
- [63] « Ohkawara, H., Furukawa, M., Ikeda, K., Shichishima-Nakamura, A., Fukatsu, M., Sano, T., ... Ikezoe, T. (2017). Steroid-resistant autoimmune myelofibrosis in a patient with autoimmune hepatitis and Evans syndrome complicated with increased expression of TGF- β in the bone marrow: a case report. *International Journal of Hematology*, 106(5), 718–724. doi:10.1007/s12185-017-2268-3 ».
- [64] « Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Dig Dis*. 2015;33(2):53–64 ».
- [65] « Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998–1005 ».
- [66] « Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–38 ».
- [67] « Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK, et al. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J Autoimmune Dis* 2007;4:3–14. »
- [68] « Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–76 ».
- [69] « Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M et al (2008) Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 111:1110–1116 ».
- [70] « Visco C, Cortelezzi A, Moretta F et al (2014) Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia at disease presentation in the modern treatment era: is stage C always stage C? *Leuk Lymphoma* 55:1261–1265 ».
- [71] « Duek A, Shvidel L, Braester A, Berrebi A (2006) Clinical and immunologic aspects of B chronic lymphocytic leukemia associated with autoimmune disorders. *Isr Med Assoc J* 8:828–831 ».

- [72] « Zent CS, Ding W, Reinalda MS et al (2009) Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma* 50:1261–1268 ».
- [73] « Moreno C, Hodgson K, Ferrer G et al (2010) Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 116:4771–4776 ».
- [74] « Tandra P, Krishnamurthy J, Bhatt VR et al (2013) Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia, facts and myths. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 5(1), e2013068 ».
- [75] « Carli, G., Visco, C., Falisi, E., Perbellini, O., Novella, E., Giaretta, I., ... Rodeghiero, F. (2016). Evans syndrome secondary to chronic lymphocytic leukaemia: presentation, treatment, and outcome. *Annals of Hematology*, 95(6), 863–870. doi:10.1007/s00277-016-2642-x ».
- [76] « Maura, F., Visco, C., Falisi, E., Reda, G., Fabris, S., Agnelli, L., ... Cortelezzi, A. (2012). B-cell receptor configuration and adverse cytogenetics are associated with autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *American Journal of Hematology*, 88(1), 32–36. doi:10.1002/ajh.23342 ».
- [77] « Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, et al. Evans syndrome in children: long-term outcome in a prospective French national observational cohort. *Front Pediatr*. 2015;3:79 ».
- [78] « Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* (2010) 85(3):174–80. doi:10.1002/ajh.21616 ».
- [79] « Mannering, N., Hansen, D. L., & Frederiksen, H. (2020). Evans syndrome in children below 13 years of age – A nationwide population-based cohort study. *PLOS ONE*, 15(4), e0231284. doi:10.1371/journal.pone.0231284 ».
- [80] « Rose NR. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *Am J Epidemiol*. 2016; 183(5):403–6. Epub 2016/02/19 ».
- [81] « Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol*. 2016; 172 (4):524–34. Epub 2015/12/03 ».
- [82] « Hansen, D. L., Möller, S., Andersen, K., Gaist, D., & Frederiksen, H. (2019). Evans syndrome in adults - incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. *American Journal of Hematology*. doi:10.1002/ajh.25574 ».

- [83] « Kang MY, Hahm JR, Jung TS, Lee GW, Kim DR, Park MH, et al. A 20-year-old woman with Hashimoto's thyroiditis and Evans' syndrome. *Yonsei Med J* 2006;47:432-6 ».
- [84] « Oh HJ, Yun MJ, Lee ST, Lee SJ, Oh SY, Sohn I. Evans syndrome following long-standing Hashimoto's thyroiditis and successful treatment with rituximab. *Korean J Hematol* 2011;46:279-82 ».
- [85] « Koti, K., Thumma, R., Nagarajan, S., & Mathi, A. (2013). Hashimoto's thyroiditis associated Evans syndrome: A rare case report on the clustered autoimmune disease triad. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(4), 736. doi:10.4103/2230-8210.113772 ».
- [86] « Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345:340-50 ».
- [87] « Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005;2:1-21 ».
- [88] « Silverstein MN, Aaro LA, Kempers RD. Evans' syndrome and pregnancy. *Am J Med Sci* 1966;252(August (2)):206-11 ».
- [89] « Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006;132(January (2)):125-37 ».
- [90] « Lewis G, editor. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer—2003-2005. London: CEMACH; 2007 ».
- [91] « Letts HW, Kredentser B. Thrombocytopenia, hemolytic anemia, and two pregnancies. Report of a case. *Am J Clin Pathol* 1968;49(April (4)):481-6 ».
- [92] « Phupong V, Sareepapong W, Witoonpanich P. Evans syndrome and pregnancy: a case report. *BJOG* 2004;111(March (3)):274-6 ».
- [93] « Lefkou, E., Nelson-Piercy, C., & Hunt, B. J. (2010). Evans' syndrome in pregnancy: A systematic literature review and two new cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 149(1), 10-17 ».
- [94] « Patel R, Salamassi S. Possible auto-immune hemolysis with multiple myeloma: a case report with review of the literature. *Blood*. 1987; 70(suppl 1):113a ».

- [95] « Sergeantanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Risk Factors for Multiple Myeloma: a Systematic review of meta-analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(10): 563- 77 ».
- [96] « Shah BK, Uprety D, Tretheway D. Multiple myeloma presenting with autoimmune hemolytic anemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 30(Suppl 1): 38-9 ».
- [97] « Bechir, A., Haifa, R., Nesrine, B. S., Emna, B., Senda, M., Asma, A., ... Abderrahim, K. (2016). Multiple myeloma associated with an Evan's syndrome. *Pan African Medical Journal*, 25 ».
- [98] « Karapetians, A., Bajaj, T., Valdes, A., & Heidari, A. (2019). A Rare Case of Multiple Myeloma Presenting as Evan's Syndrome. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 7, 232470961985276. doi:10.1177/2324709619852760 ».
- [99] « Yi, Y., Zhang, G. S., Gong, F. J., & Yang, J. J. (2009). Multiple myeloma complicated by Evans syndrome. *Internal Medicine Journal*, 39(6), 421–422. doi:10.1111/j.1445-5994.2009.01948.x ».
- [100] « Al-Ammari M, Adam S. Concomitant multiple myeloma, gastric adenocarcinoma and Evan's syndrome in a patient presenting with anaemia. *BMJ Case Rep.* 2016;2016: bcr2016217697 ».
- [101] « Chihara D, Sakamoto T, Arimoto-Miyamoto K, et al. Refractory Evans syndrome after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: management with a second transplantation. *Intern Med.* 2010;49:683-687 ».
- [102] « Yi Y, Zhang GS, Gong FJ, Yang JJ. Multiple myeloma complicated by Evans syndrome. *Intern Med J.* 2009;39: 421-422 ».
- [103] « Li M, Nguyen CB, Yeung Z, et al. Evans syndrome in a patient with COVID-19. *Br J Haematol* 2020; 190: e59-e61 ».
- [104] N. Aktug Demir *et al.*, « A case of Evans' syndrome secondary to COVID-19 », *Blood Transfusion*, 2020, doi: 10.2450/2020.0221-20.
- [105] « Canale VC, Smith CH. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J Pediatr.* 1967;70(6):891–899 ».
- [106] « Garrido Colino C. Avances en el conocimiento y manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune. *An Pediatr.* 2014;80(2):122.e1–12122 ».

- [107] « Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010;116(14):e35–e40 ».
- [108] « Seif AE, Manno CS, Sheen C, Grupp SA, Teachey DT. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood*. 2010;115(11): 2142–2145 ».
- [109] « O'Reilly A, Murphy J, Rawe S, Garvey M. Chronic lymphocytic leukemia: a review of front-line treatment options, with a focus on elderly CLL patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(4):249–256 ».
- [110] « Jager, U.; Barcellini, W.; Broome, C.M.; Gertz, M.A.; Hill, A.; Hill, Q.A.; Jilma, B.; Kuter, D.J.; Michel, M.; Montillo, M.; et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2019 ».
- [111] « Provan, D.; Arnold, D.M.; Bussel, J.B.; Chong, B.H.; Cooper, N.; Gernsheimer, T.; Ghanima, W.; Godeau, B.; Gonzalez-Lopez, T.J.; Grainger, J.; et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019, 3, 3780–3817 ».
- [112] « Porcelijn, L.; Huiskes, E.; Oldert, G.; Schipperus, M.; Zwaginga, J.J.; de Haas, M. Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: State of the art. *Br. J. Haematol*. 2018, 182, 423–426 ».
- [113] « Newburger, P.E. Autoimmune and other acquired neutropenias. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2016, 2016, 38–42 ».
- [114] « Lucas, G.; Rogers, S.; de Haas, M.; Porcelijn, L.; Bux, J. Report on the Fourth International Granulocyte Immunology Workshop: Progress toward quality assessment. *Transfusion* 2002, 42, 462–468 ».
- [115] « Youinou, P.; Jamin, C.; Le Pottier, L.; Renaudineau, Y.; Hillion, S.; Pers, J.O. Diagnostic criteria for autoimmune neutropenia. *Autoimmun. Rev*. 2014, 13, 574–576 ».
- [116] H. Brouk et H. Ouelaa, « Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Advances in Laboratory Diagnosis and Management », *Int J Blood Res Disord*, vol. Brouk H, Ouelaa H (2015) Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Advances in Laboratory Diagnosis and Management. *Int J Blood Res Disord* 2:013, avr. 2015, doi: 10.23937/2469-5696/1410013.

- [117] S. Audia, N. Griénay, M. Mounier, M. Michel, et B. Bonnotte, « Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment », *JCM*, vol. 9, n° 12, p. 3851, nov. 2020, doi: 10.3390/jcm9123851.
- [118] « Jaime-Pérez, José; Aguilar-Calderón, Patrizia; Salazar-Cavazos, Lorena; Gómez-Almaguer, David (2018). Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *Journal of Blood Medicine*, Volume 9(), 171–184. doi:10.2147/JBM.S176144 ».
- [119] « S.M. Worlledge, M.A. Blajchman, The autoimmune haemolytic anaemias, *Br. J. Haematol.* 23 Suppl. (1972) 61–69 ».
- [120] « R.S. Evans, R.S. Weiser, The serology of autoimmune hemolytic disease. Observations on forty-one patients, *Arch. Intern. Med.* 100 (1957) 371–399 ».
- [121] « H. Chaplin Jr., Clinical usefulness of specific antiglobulin reagents in autoimmune hemolytic anemias, *Prog. Hematol.* 8 (1973) 25–49 ».
- [122] « L.D. Petz, G. Garratty, Unusual aspects of acquired immune hemolytic anemias, in: L.D. Petz, G. Garratty (Eds.), *A. Autoimmune Hemolytic Anemia With a Negative Direct Antiglobulin Test (DAT)*, Immune Hemolytic Anemias Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004, pp. 319–334 ».
- [123] « J.L. Liesveld, J.M. Rowe, M.A. Lichtman, Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases, *Blood* 69 (1987) 820–826 ».
- [124] « U.M. Hegde, E.C. Gordon-Smith, S.M. Worlledge, Reticulocytopenia and “absence” of red cell autoantibodies in immune haemolytic anaemia, *Br. Med. J.* 2 (1977) 1444–1447 ».
- [125] « T. Kamesaki, T. Toyotsuji, E. Kajii, Characterization of direct antiglobulin testnegative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases, *Am. J. Hematol.* 88 (2013) 93–96 ».
- [126] « Z. Wang, J. Shi, Y. Zhou, C. Ruan, Detection of red blood cell-bound immunoglobulin G by flow cytometry and its application in the diagnosis of autoimmune hemolytic anemia, *Int. J. Hematol.* 73 (2001) 188–193 ».
- [127] « B.C. Gilliland, E. Baxter, R.S. Evans, Red-cell antibodies in acquired hemolytic anemia with negative antiglobulin serum tests, *N. Engl. J. Med.* 285 (1971) 252–256 ».

- [128] « B.C. Gilliland, Coombs-negative immune hemolytic anemia, *Semin. Hematol.* 13 (1976) 267–275 ».
- [129] « P.L. Mollison, N.C. Hughes-Jones, Clearance of Rh-positive red cells by low concentrations of Rh-antibody, *Immunology* 12 (1967) 63–73 ».
- [130] « T. Kamesaki, T. Oyamada, M. Omine, K. Ozawa, E. Kajii, Cut-off value of red-blood-cell-bound IgG for the diagnosis of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia, *Am. J. Hematol.* 84 (2009) 98–101 ».
- [131] « G. Garratty, The James Blundell Award Lecture 2007: do we really understand immune red cell destruction? *Transfus. Med.* 18 (2008) 321–334 ».
- [132] « R.S. Evans, Autoantibodies in hematologic disorders, *Stanf. Med Bull.* 13 (1955) 152–166 ».
- [133] « A. Thedsawad, O. Taka, W. Wanachiwanawin, Development of flow cytometry for detection and quantitation of red cell bound immunoglobulin G in autoimmune hemolytic anemia with negative direct Coombs test, *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 29 (2011) 364–367 ».
- [134] « R. Chaudhary, S.S. Das, R. Gupta, D. Khetan, Application of flow cytometry in detection of red-cell-bound IgG in Coombs-negative AIHA, *Hematology* 11 (2006) 295–300 ».
- [135] A. Adan, G. Alizada, Y. Kiraz, Y. Baran, et A. Nalbant, « Flow cytometry: basic principles and applications », *Critical Reviews in Biotechnology*, vol. 37, n^o 2, p. 163-176, févr. 2017, doi: 10.3109/07388551.2015.1128876.
- [136] « FABIJAN'SKA-MITEK, J., POGŁO'D, R., ADAMOWICZ-SALACH, A., & ŁOPIEŃSKA, H. (2006). Quantitation of red cell-bound IgG by an enzyme-linked antiglobulin test in the patients with warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Clinical & Laboratory Haematology*, 28(4), 241–244. doi:10.1111/j.1365-2257.2006.00798.x ».
- [137] « Lalezari P. A new method for detection of red cell antibodies. *Transfusion* 1968; 8:372 ».
- [138] « Schoenfeld RA. The effects of antigen concentration on red blood cell antigen-antibody reactions. Dissertation, Polytechnique Institute of New York, 1976 ».

- [139] « G.W. Braga, J.O. Bordin, G. Moreira Júnior, A. Kuroda, Laboratory diagnosis of autoimmune hemolytic anemia: characteristics of the manual direct test of Polybrene, *Rev. Assoc. Med. Bras.* 44 (1998) 16–20 ».
- [140] « M.L. Ghosh, J.N. Harris-Jones, Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia and immunoglobulin deficiency, *Am. J. Clin. Pathol.* 62 (1974) 40–46 ».
- [141] « V. Boccardi, G. Girelli, R. Perricone, F. Ciccone, P. Romoli, G. Isacchi, Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia, Report of 11 cases, *Haematologica*, 63, 1978, pp. 301–310 ».
- [142] « U.J. Sachs, L. Röder, S. Santoso, G. Bein, Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases, *Br. J. Haematol.* 132 (2006) 655–656 ».
- [143] « E. Biagi, G. Assali, F. Rossi, M. Jankovic, B. Nicolini, A. Balduzzi, A persistent severe autoimmune hemolytic anemia despite apparent direct antiglobulin test negativization, *Haematologica* 84 (1999) 1043–1045 ».
- [144] « Garratty G, Arndt PA: Applications of flow cytofluorometry to transfusion science. *Transfusion* 35:157-78, 1995 ».
- [145] « Fanger MW, Goldstine SN, Shen L: Cytofluorographic analysis of receptors for IgA on human polymorphonuclear cells and monocytes and the correlation of receptor expression with phagocytosis. *Mol Immunol* 20:1019-1027, 1983 ».
- [146] « Shen L, Fanger MW: Secretory IgA antibodies synergize with IgG in promoting ADCC by human polymorphonuclear cells, monocytes, and lymphocytes. *Cell Immunol* 59:75-81, 1981 ».
- [147] « Maliszewski CR, March CJ, Schoenborn MA, Gimpel S, Shen L: Expression cloning of a human Fc receptor for IgA. *J Exp Med* 172:1665- 1672, 1990 ».
- [148] « F. Gilsanz, J. De La Serna, L. Moltó, M. Alvarez-Mon, Hemolytic anemia in chronic large granular lymphocytic leukemia of natural killer cells: cytotoxicity of natural killer cells against autologous red cells is associated with hemolysis, *Transfusion* 36 (1996) 463–466 ».
- [149] « N. Win, S.I. Islam, M.A. Peterkin, I.D. Walker, Positive direct antiglobulin test due to antiphospholipid antibodies in normal healthy blood donors, *Vox Sang.* 72 (1997) 182–184 ».

- [150] « D. Bareford, G. Longster, L. Gilks, L.A. Tovey, Follow-up of normal individuals with a positive antiglobulin test, *Scand. J. Haematol.* 35 (1985) 348–353 ».
- [151] « M. Dubarry, C. Charron, B. Habiba, Y. Bretagne, P. Lambin, Quantitation of immunoglobulin classes and subclasses of antibody to red cells in patients with and without hemolysis, *Transfusion* 33 (1993) 466–471 ».
- [152] « Scully, M. Thrombocytopenia in hospitalized patients: Approach to the patient with thrombotic microangiopathy. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2017, 2017, 651–659 ».
- [153] « Grall, M.; Azoulay, E.; Galicier, L.; Provot, F.; Wynckel, A.; Poullin, P.; Grange, S.; Halimi, J.M.; Lautrette, A.; Delmas, Y.; et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *Am. J. Hematol.* 2017, 92, 381–387 ».
- [154] « Neunert, C.; Terrell, D.R.; Arnold, D.M.; Buchanan, G.; Cines, D.B.; Cooper, N.; Cuker, A.; Despotovic, J.M.; George, J.N.; Grace, R.F.; et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019, 3, 3829–3866 ».
- [155] « Birgens, H.; Frederiksen, H.; Hasselbalch, H.C.; Rasmussen, I.H.; Nielsen, O.J.; Kjeldsen, L.; Larsen, H.; Mourits-Andersen, T.; Plesner, T.; Ronnov-Jessen, D.; et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br. J. Haematol.* 2013, 163, 393–399 ».
- [156] « Michel, M.; Terriou, L.; Roudot-Thoraval, F.; Hamidou, M.; Ebbo, M.; Le Guenno, G.; Galicier, L.; Audia, S.; Royer, B.; Sophie Morin, A.; et al. A Randomized and Double-Blind Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Rituximab for Warm Auto-Immune Hemolytic Anemia in Adults (the RAIHA study). *Am. J. Hematol.* 2016 ».
- [157] « Wei, Y.; Ji, X.B.; Wang, Y.W.; Wang, J.X.; Yang, E.Q.; Wang, Z.C.; Sang, Y.Q.; Bi, Z.M.; Ren, C.A.; Zhou, F.; et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: A prospective multicenter randomized trial. *Blood* 2016, 127, 296–302 ».
- [158] « Mithoowani, S.; Gregory-Miller, K.; Goy, J.; Miller, M.C.; Wang, G.; Noroozi, N.; Kelton, J.G.; Arnold, D.M. High-dose dexamethasone compared with prednisone for

previously untreated primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016, 3, e489–e496 ».

- [159] « Khellaf, M.; Michel, M.; Schaeffer, A.; Bierling, P.; Godeau, B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005, 90, 829–832 ».
- [160] « Godeau, B.; Chevret, S.; Varet, B.; Lefrere, F.; Zini, J.M.; Bassompierre, F.; Cheze, S.; Legouffe, E.; Hulin, C.; Grange, M.J.; et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: A randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002, 359, 23–29 ».
- [161] « Flores, G.; Cunningham-Rundles, C.; Newland, A.C.; Bussel, J.B. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: Results in 73 patients. *Am. J. Hematol.* 1993, 44, 237–242 ».
- [162] « Anthony rm, Nimmerjahn F, ashline DJ, reinhold VN, Paulson JC, ravetch JV. recapitulation of iViG anti-inflammatory activity with a recombinant igG Fc. *Science* 2008;320:373-6 ».
- [163] « Basta m, Langlois PF, marques m, Frank mm, Fries LF. High-dose intravenous immunoglobulin modifies complement-mediated in vivo clearance. *Blood* 1989;74:326-33 ».
- [164] « Dantas m, Costa rS, Barbosa Je, Graeff mS, Sarti W, De Carvalho iF. intravenous immunoglobulin (iViG) attenuates antibody binding in acute haemorrhagic immunopneumonitis in a rat model of complement-dependent lung injury. *Clin exp immunol* 2000;121:139-4 ».
- [165] « Basta m, Dalakas mC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin invest* 1994;94:1729-35 ».
- [166] L. Mouthon, G. Bussone, et S. Kaveri, « Indications et mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires systémiques », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 30, n° 12, p. H14-H20, déc. 2009, doi: 10.1016/S0248-8663(09)73168-6.
- [167] « Buetens, O.W.; Ness, P.M. Red blood cell transfusion in autoimmune hemolytic anemia. *Curr. Opin. Hematol.* 2003, 10, 429–433 ».

- [168] « Goel, R.; Chopra, S.; Tobian, A.A.R.; Ness, P.M.; Frank, S.M.; Cushing, M.; Vasovic, L.; Kaicker, S.; Takemoto, C.; Josephson, C.D.; et al. Platelet transfusion practices in immune thrombocytopenia related hospitalizations. *Transfusion* 2019, 59, 169–176 ».
- [169] « Spahr, J.E.; Rodgers, G.M. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: A retrospective review of 40 patients. *Am. J. Hematol.* 2008, 83, 122–125 ».
- [170] « Deshayes, S.; Khellaf, M.; Zarour, A.; Layese, R.; Fain, O.; Terriou, L.; Viallard, J.F.; Cheze, S.; Graveleau, J.; Slama, B.; et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am. J. Hematol.* 2019, 94, 1314–1324 ».
- [171] M. Michel *et al.*, « The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases », *Blood*, vol. 114, n° 15, p. 3167-3172, oct. 2009, doi: 10.1182/blood-2009-04-215368.
- [172] « Serris, A.; Amoura, Z.; Canoui-Poitrine, F.; Terrier, B.; Hachulla, E.; Costedoat-Chalumeau, N.; Papo, T.; Lambotte, O.; Saadoun, D.; Hie, M.; et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am. J. Hematol.* 2018, 93, 424–429 ».
- [173] « Kojouri, K.; Vesely, S.K.; Terrell, D.R.; George, J.N. 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* 2004, 104, 2623–2634 ».
- [174] « Roumier, M.; Loustau, V.; Guillaud, C.; Languille, L.; Mahevas, M.; Khellaf, M.; Limal, N.; Noizat-Pirenne, F.; Godeau, B.; Michel, M. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am. J. Hematol.* 2014, 89, E150–E155 ».
- [175] « Sulpizio, E.D.; Raghunathan, V.; Shatzel, J.J.; Zilberman-Rudenko, J.; Worrest, T.; Sheppard, B.C.; DeLoughery, T.G. Long-term remission rates after splenectomy in adults with Evans syndrome compared to immune thrombocytopenia: A single-center retrospective study. *Eur. J. Haematol.* 2020, 104, 55–58 ».
- [176] « Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994;83(2):435–445 ».

- [177] « Bride, K.L.; Vincent, T.; Smith-Whitley, K.; Lambert, M.P.; Bleesing, J.J.; Seif, A.E.; Manno, C.S.; Casper, J.; Grupp, S.A.; Teachey, D.T. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: Results of a prospective multi-institutional trial. *Blood* 2016, 127, 17–28 ».
- [178] « Barcellini, W.; Fattizzo, B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front. Immunol.* 2020, 11, 946 ».
- [179] « Audia, S.; Mahevas, M.; Bonnotte, B. Immune thrombocytopenia: From pathogenesis to treatment. *Rev. Med. Interne* 2020 ».
- [180] « Huhn, R.D.; Fogarty, P.F.; Nakamura, R.; Read, E.J.; Leitman, S.F.; Rick, M.E.; Kimball, J.; Greene, A.; Hansmann, K.; Gratwohl, A.; et al. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2003, 101, 71–77 ».
- [181] « Passweg, J.R.; Rabusin, M. Hematopoietic stem cell transplantation for immune thrombocytopenia and other refractory autoimmune cytopenias. *Autoimmunity* 2008, 41, 660–665 ».
- [182] « Gonzalez-Nieto, J.A.; Martin-Suarez, I.; Quattrino, S.; Ortiz-Lopez, E.; Munoz-Beamud, F.R.; Colchero-Fernandez, J.; Alcoucer-Diaz, M.R. The efficacy of romiplostim in the treatment of severe thrombocytopenia associated to Evans syndrome refractory to rituximab. *Lupus* 2011, 20, 1321–1323 ».
- [183] « Ruiz-Arguelles, G.J.; Ruiz-Delgado, G.J.; Velazquez-Sanchez-de-Cima, S.; Zamora-Ortiz, G. Simultaneous romiplostin, eltrombopag, and prednisone were successful in severe thrombocytopenia of Evans syndrome refractory to hydrocortisone, splenectomy, intravenous IgG, and rituximab. *Hematology* 2013, 18, 175–177 ».
- [184] « Bussel, J.B.; Cheng, G.; Saleh, M.N.; Psaila, B.; Kovaleva, L.; Meddeb, B.; Kloczko, J.; Hassani, H.; Mayer, B.; Stone, N.L.; et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 2237–2247 ».
- [185] « Kuter, D.J.; Bussel, J.B.; Lyons, R.M.; Pullarkat, V.; Gernsheimer, T.B.; Senecal, F.M.; Aledort, L.M.; George, J.N.; Kessler, C.M.; Sanz, M.A.; et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 371, 395–403 ».

- [186] « Moulis, G.; Comont, T.; Adoue, D. New insights into the epidemiology of immune thrombocytopenia in adult patients: Impact for clinical practice. *Rev. Med. Interne* 2020 ».
- [187] « Audia, S.; Bach, B.; Samson, M.; Lakomy, D.; Bour, J.B.; Burlet, B.; Guy, J.; Duvillard, L.; Branger, M.; Leguy-Seguin, V.; et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. *PLoS ONE* 2018, 13, e0207218 ».
- [188] « Yusuf, H.R.; Hooper, W.C.; Grosse, S.D.; Parker, C.S.; Boulet, S.L.; Ortel, T.L. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: A study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb. Res.* 2015, 135, 50–57 ».
- [189] « Fattizzo, B.; Michel, M.; Zaninoni, A.; Giannotta, J.; Guillet, S.; Frederiksen, H.; Vos, J.M.I.; Mauro, F.R.; Jilma, B.; Patriarca, A.; et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune haemolytic anaemia: A multicentre international study. *Haematologica* 2020 ».
- [190] « Lecouffe-Desprets, M.; Neel, A.; Graveleau, J.; Leux, C.; Perrin, F.; Visomblain, B.; Artifoni, M.; Masseur, A.; Connault, J.; Pottier, P.; et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: A case-control study. *Autoimmun. Rev.* 2015, 14, 1023–1028 ».
- [191] « Hendrick, A.M. Auto-immune haemolytic anaemia—a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematology* 2003, 8, 53–56 ».
- [192] « Rodella E, Pacquola E, Bianchini E, Ramazzina E, Paolini R. Consolidation treatment with rituximab induces complete and persistent remission of mixed type Evans syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(4):315–318 ».
- [193] « Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. *Haematologica.* 2007;92(12):1691–1694 ».
- [194] « Jubinsky PT, Rashid N. Successful treatment of a patient with mixed warm and cold antibody mediated Evans syndrome and glucose intolerance. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(3):347–350 ».
- [195] « Park CY, Chung CH. A patient with mixed type evans syndrome: efficacy of rituximab treatment. *J Korean Med Sci.* 2006;21(6):1115–1116 ».

- [196] « Mantadakis E, Danilatou V, Stiakaki E, Kalmanti M. Rituximab for refractory Evans syndrome and other immune-mediated hematologic diseases. *Am J Hematol.* 2004;77(3):303–310 ».
- [197] « Knecht H, Baumberger M, Tobòn A, Steck A. Sustained remission of CIDP associated with Evans syndrome. *Neurology.* 2004;63(4):730–732 ».
- [198] « Quinn JP, Gilligan OM, Horgan M. Evan’s syndrome complicating multicentric Castleman’s disease – dramatic response to rituximab. *Eur J Haematol.* 2004;73(5):384–385 ».
- [199] « Urban C, Benesch M, Sovinz P, Schwinger W, Lackner H. Fatal Evans’ syndrome after matched unrelated donor transplantation for hyper-IgM syndrome. *Eur J Haematol.* 2004;72(6):444–447 ».
- [200] « Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood.* 2003;101(10):3857–3861 ».
- [201] « Galor A, O’Brien T. Rituximab treatment for relapsed autoimmune hemolytic anemia in Evans syndrome. *Int J Hematol.* 2003;78(4):335–336 ».
- [202] « Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(11):1340–1346 ».
- [203] « Seipelt G, Böhme A, Koschmieder S, Hoelzer D. Effective treatment with rituximab in a patient with refractory prolymphocytoid transformed B-chronic lymphocytic leukemia and Evans syndrome. *Ann Hematol.* 2001;80(3):170–173 ».
- [204] « Abdel-Raheem MM, Potti A, Kobrinsky N. Severe Evans’s syndrome secondary to interleukin-2 therapy: treatment with chimeric monoclonal anti-CD20 antibody. *Ann Hematol.* 2001;80(9):543–545 ».
- [205] « Kashif M, Qureshi A, Adil SN, Khurshid M. Successful use of rituximab in Evans syndrome and refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(1):64–65 ».
- [206] « Carey EJ, Somaratne K, Rakela J. Successful rituximab therapy in refractory autoimmune hepatitis and Evans syndrome. *Rev Med Chil.* 2011;139(11):1484–1487 ».

- [207] « Willis F, Marsh JC, Bevan DH, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol.* 2001;114(4):891–898 ».
- [208] « Farruggia P, Macaluso A, Tropa S, et al. Effectiveness of cyclosporine and mycophenolate mofetil in a child with refractory Evans syndrome. *Pediatr Rep.* 2011;3(2):e15 ».
- [209] « Guirat-Dhouib N, Mellouli F, Kouki R, Bejaoui M. Successful treatment of mycophenolate mofetil in a child with refractory Evans syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(6):e244 ».
- [210] « Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol.* 2005;75(1):60–64 ».
- [211] « Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.* 2002;117(3):712–715 ».
- [212] « Earnshaw I, Thachil J. Example of the drug interaction between ciclosporin and orlistat, resulting in relapse of Evan's syndrome. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016217246 ».
- [213] « Janic´ D, Krivokapiic´-Dokmanovic´ L, Jovanovic´ N, Lazic´ J, Rodic´ P, Jankovic´ S. Glucocorticoid-resistant Evans' syndrome successfully controlled with low-dose cyclosporine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(10):622–625 ».
- [214] « Liu H, Shao Z, Jing L. The effectiveness of cyclosporin A in the treatment of autoimmune hemolytic anemia and Evans syndrome. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2001;22(11):581–583. Chinese ».
- [215] « Uçar B, Akgün N, Aydog˘du SD, Kirel B, Idem S. Treatment of refractory Evans' syndrome with cyclosporine and prednisone. *Pediatr Int.* 1999;41(1):104–107 ».
- [216] « Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 1996;93(2):341–344 ».
- [217] « Scaradavou A, Bussel J. Evans syndrome. Results of a pilot study utilizing a multiagent treatment protocol. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1995;17(4):290–295 ».

- [218] « Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisone. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994;16(2):156–159 ».
- [219] « Michallet AS, Rossignol J, Cazin B, Ysebaert L. Rituximab–cyclophosphamide–dexamethasone combination in management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(7):1401–1403 ».
- [220] « Brodsky RA, Petri M, Smith BD, et al. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory, severe autoimmune disease. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1031–1035 ».
- [221] « Gombakis N, Trahana M, Athanassiou M, Kanakoudi-Tsakalidou F. Evans syndrome: successful management with multi-agent treatment including intermediate-dose intravenous cyclophosphamide. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21(3):248–249 ».
- [222] « Michel, M.; Ruggeri, M.; Gonzalez-Lopez, T.J.; Alkindi, S.S.; Cheze, S.; Ghanima, W.; Tvedt, T.H.A.; Ebbo, M.; Terriou, L.; Bussel, J.B.; et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: Results from a multicenter study. *Blood* 2020 ».
- [223] « Martinez-Martinez, M.U.; Baranda-Candido, L.; Gonzalez-Amaro, R.; Perez-Ramirez, O.; Abud-Mendoza, C. Modified neonatal B-cell repertoire as a consequence of rituximab administration to a pregnant woman. *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52, 405–406 ».
- [224] « Boruchov, D.M.; Gururangan, S.; Driscoll, M.C.; Bussel, J.B. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007, 110, 3526–3531 ».
- [225] « Roumier, M.; Le Burel, S.; Audia, S.; Chauchet, A.; Goussef, M.; Hamidou, M.; Liferman, F.; Moulis, G.; Lioger, B.; Galicier, L.; et al. High dose Romiplostim as a rescue therapy for adults with severe bleeding and refractory immune thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 2020 ».
- [226] « Petz, L.D. A physician’s guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br. J. Haematol.* 2004, 124, 712–716 ».
- [227] « Barcellini, W.; Fattizzo, B.; Zaninoni, A. Current and emerging treatment options for autoimmune hemolytic anemia. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018, 14, 857–872 ».

- [228] « Hill, Q.A.; Stamps, R.; Massey, E.; Grainger, J.D.; Provan, D.; Hill, A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br. J. Haematol.* 2017, 176, 395–411 ».
- [229] « von Baeyer, H. Plasmapheresis in immune hematology: Review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. *Ther Apher. Dial.* 2003, 7, 127–140 ».
- [230] « Ruivard, M.; Tournilhac, O.; Montel, S.; Fouilhoux, A.C.; Quainon, F.; Lenat, A.; Travade, P.; Philippe, P. Plasma exchanges do not increase red blood cell transfusion efficiency in severe autoimmune hemolytic anemia: A retrospective case-control study. *J. Clin. Apher.* 2006, 21, 202–206 ».
- [231] « Padmanabhan, A.; Connelly-Smith, L.; Aqui, N.; Balogun, R.A.; Klingel, R.; Meyer, E.; Pham, H.P.; Schneiderman, J.; Witt, V.; Wu, Y.; et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J. Clin. Apher.* 2019, 34, 171–354 ».
- [232] « Ma, K.; Caplan, S. Refractory IgG Warm Autoimmune Hemolytic Anemia Treated with Eculizumab: A Novel Application of Anticomplement Therapy. *Case Rep. Hematol.* 2016, 2016, 9181698 ».
- [233] « Neave, L.; Wilson, A.J.; Lissack, M.; Scully, M. Severe refractory idiopathic warm autoimmune haemolytic anaemia responsive to complement inhibition with eculizumab. *BMJ Case Rep.* 2018, 11 ».



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 38

سنة: 2021

متلازمة إيفانز آخر التطورات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف:

السيد سيار حمزة

المزداد 14 يناير 1995 بالدار البيضاء

صيدلي داخلي بالمستشفى الجامعي ابن سينا الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: متلازمة إيفانز، انحلال كريات الدم الحمراء والبيضاء، قلة الخلايا المناعية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عز العرب مسرار
أستاذ في أمراض الدم البيولوجية

مشرفة

السيدة سعاد بنكيران
أستاذة في أمراض الدم البيولوجية

عضو

السيد أناس الجعيدي
أستاذ في أمراض الدم البيولوجية

عضو

السيد عبد الله دامي
أستاذ في الكيمياء الحيوية