

Année: 2020

Thèse N°: 296

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTO IMMUNES CHEZ L'ENFANT

A PROPOS DE 04 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Madame Soufya BELAABED

Née le 14 Octobre 1994 à Khémisset

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Anémie hémolytique auto-immune – Enfant – Test direct à l'antiglobuline – Corticothérapie

Membres du Jury :

Monsieur A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Monsieur T. BENOUACHANE

Professeur de Pédiatrie

Madame M. EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

Madame S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

فوق فوق

شعب
١٤١٦

وَقَوْقُ كَلِي ذِي عَلَيْهِ عَلَيْهِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 ALAOU
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 Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS, CHERCHEURS, MÉDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR:

Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u><i>Clinique Royale</i></u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie - Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u><i>Doyen de FMPO</i></u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u><i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i></u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie - <u><i>Di r. du Centre National PV Rabat</i></u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u><i>Doyen de FMPT</i></u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

*Enseignants Militaires

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI
Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOVAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL
Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

*Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI Chafiq
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar.-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

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

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

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

*Enseignants Militaires

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. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. IAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad.
Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALIADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Ota-Rhine-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardia-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie · Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Di recteur Hôpital Ibn Sina Mar*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELIAT 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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardia vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation

*Enseignants Militaires

Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 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 *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa **
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT AIJ Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Di recteur Hôp. des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie

*Enseignants Militaires

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. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

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

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BEIAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 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. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie, Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

*Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUEWAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BEIAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENNANA Ahmed*

Pr. BENSNGHIR 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 KEITANI

Mohamed Ali

Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa

Pr. ELFATEMI Nizare

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAUDI Rachid *

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neure-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

*Enseignants Militaires

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. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

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

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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 *

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEA.IDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OUIAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELIAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. IAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAIDRISSE Karim*

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

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

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

*Enseignants Militaires

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

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. JNIE NE Asmaa

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
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

*Enseignants Militaires

Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI 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. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

Khaled Abdellah

*Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR*

*Enseignants Militaires



Dédicaces

إلى أمي وأبي

حقّما عليّ و إخوتي أكبر من أن أكتب فيه كلمة شكر أو صفحات إهداء..
لقد كان المشوار طويلا ..طويلا جدا..و كانت الدنيا تضيق علينا و تتسع ..
و ظلت مجهوداتكما تحمّلنا لتبلّغنا ما عساه أن ينجينا ممّا تحمّلتم من قهر و ظلم..
شكرا.. كلمة ضئيلة جدا أمام كل تلك الآلام و التضحيات التي قدّمتم..
إلى التي احتمّلت مُذْ وَ عَتَ كلّ ما لا يُحتملُ،
و التي صبرت و اصطبرت و لا زالت،
لقد كنت دائما أرى فيك يا أمي قول الكاتب: "و لن تجد في مصائب الحياة ما
يموتُ دونه الصّبر الجميل، فإنّ عمر الصّبر أطول أبدا من عُمر الصابرين .."
كلّل الله سعيك بالرضى و حسن الختام ، و صبرك الجميل بالأجر الجزيل
و حسن الثواب..و أعانني الله لنيل رضاك.
إلى أبي .. أو إلى ذلك الطفل،في بادية من البوادي، الذي مذ ستين عاما مضت،
فقدَ أمه فشردت روحه،و أظلم كونه..فضلّ بين ظلم الأقرباء و قهر البُعداء..
حُرمت من حبر و قلم و كناشة ..فعاهدت ألا تحرمنا و قد فعلت..
قال يوما: "أنتم فخري بين الناس" !فهل تراني كذلك حقا!
بقدرِ حقّم عليّ ..أحبكم.

إلى إخوتي.. مُحمّد، نرجس، وولّاه

كيف مضى بنا الزمن حتى صرنا نتخرّج من البيت واحدا واحدا ،

كلّ في سبيله الذي كُتِبَ له..متى كنّا صغارا و كيف كبرنا بسرعة ،

و أصبحنا نحمل مسؤوليات الكبار و تلك الأثقال و الأحمال!؟

شكرا لذكريات الصغر و إن كنت لا أتذكر منها إلا القليل ،

لكنّي أتذكر أنّي كنت سعيدة رغم كل شيء ..

كنت سعيدة بوجودكم و ابتساماتكم ..كنت سعيدة بجمّعنا ..و لا زلت!

أسأل الله أن نبقى لبعضنا سندا ، و إن باعدت بيننا الحياة ..

أو شاخ بنا الزمان..

أرجو أن نبقى إخوة حقاً دائما!

إلى جدتي فاطمة ، وخالتي مليكة، نعيمة

و نجاة و ابنتهما فدوى

شكرا على أيام البادية و لياليها..

شكرا على ذكريات الطفولة البسيطة التي بقيت خالدة مخيلتي..

كانت زيارة البادية مصدر السعادة منذ الصغر، و لازالت كذلك حتى الآن..

جدتي ..سينسى كل شيء قريبا ..و ستجف دمعاتك

أحبكم عائلي الصغيرة .

إلى إخلاص..

صديقة ما يزيد عن العشر سنوات..

صديقة الدراسة و كرة السلة و المباريات و الانتصارات..

شكرا على مساندتك لي و لأنك بجانبني كلما هزت الرياح مركبي..

الآن و قد تباعدنا و غدوت إلى ثغرك الأساس ..تذكرني دوما أن لك

رفيقة قديمة تحبك في الله و ترجو لك السعادة في الدارين..

شكرا على الصداقة التي تجمعنا.

إلى أسرتي الثانية .. إلى أصحاب المصن المبارك

"أبي" خفان عزاب، و زوجته خديجة

شكرا لقبولي بينكم و اعتباري واحدة منكم..

شكرا لصدق محبتكم..

كتب الله لكم السعي مشكورا .. و أجزل لكم الثواب و الأجر موفورا.

إلى البنات آية و لينة و تسنيم

شكرا لأنكن أخواتي الصغيرات .. شكرا للطفكن و براءتكن .. أحبكن كثيرا.

إلى مروة .. رفيقتي القرآنية

إلى الصغيرة سنا، الكبيرة فهما ووعيا

ترددت كثيرا في الكتابة .. تعلمين أن التعبير يتفقت مني أحيانا فلا يصيغ

المعاني كما أريد .. و هل للتعبير أن يجزيء عن ما أشعر به من عظيم امتناني

لله أن رزقت بك رفيقة في هذا الدرب..

يا عجز الكلمات و حيرة المداد و رجفة القلم!

قلبك الطيب و كلماتك الحكيمة ترممني دائما و تجبرني..

شكرا لابتهاالاتك و دعواتك .. فإن نفحاتها تصلني و لو كانت

بيننا المسافات الطوال.

كنت رفيقة خير درب .. درب القرآن .. و العهد بيننا قائم ،

فأعينيني بقوة كما فعلت دائما و هاك يدا و قلب.

إلى رفيقتي نائلة

أحب ابتسامتك الجميلة ، و أحب روحك الطيبة..
ما أجمل أن يُسَخَّرَ الله لك من يسُنْدِكَ حين التعب بدعواته،
و يُقَوِّم ما مال فيك أثناء السير..يَشُدُّكَ بلحظه و لفظه..
شكرا لأنك كنت معي ذات ابتلاء ، و اعذريني إن جرحتك مرّة دون قصد..
اعذري تقصيري ، و اعلمي أن حبال وصل الأصحاب الصادقين يُشَدُّ بالدعاء
و أني أحبك في الله..
بارك الله فيك و في ضيائك و السراج

..

إلى خديجة .. خليلتي .. مربية فرسان الفتح القادم

قبل ثمان سنوات، كُتِبَ اللقاء بتدبير الله ، فله الحمد..
لا زلت أذكر أوقات السّحر و أناشيد القمر .. و لا أنسى طواجين الخضر و ليالي السّمر..
أذكر أيام الامتحانات و المراجعات ..
أذكر أنك كنت بعيدة في عالمك ذاك.. و قد كانت تلك صناعة الله لك..
أتذكركِ سهلةً سَمَحَةً لطيفةً مُحِبَّةً للجميع .. و كذلك بقيتِ!
شكرا على أوقات "تعال بنا نومن ساعةً " ..و كم أشتاق إليها الآن!
شكرا على محبتك الصادقة ..شكرا على دعواتك..
بارك الله سعيك و أثرك.

إلى سهام..

رفيقة مشوار الطب منذ بدايته..

شكرا على صداقتك و طيبتك..

شكرا لك و لأهلك ..و شكرا على ضيافتك لي و إيوائني ذات احتياج..

شكرا على ذكريات التحضير للامتحانات بصباحاتها و لياليها..

فقط ..أريد أن أخبرك أنني اشتقت لسفيرة الإسلام ..أحبك في الله.

إلى رجاء..فلسطينية الموى

كان اللقاء صدفة ..و لا صدفة في تدبير الله حاشاه ..

طبعاً لن أستطيع ان أجاري ذاكرتك في التفاصيل التي جمعت بيننا في كل تلك الأعوام ..

و من هنا أحتك على تدوينها لتبقى، حتى إذا طال بنا العمر وجدناها من الذكريات

الجميلة التي نتباهى بها أمام الأحفاد ربما!

شكرا على أيام الحي الجامعي كلها ..شكرا على الزيتون و الرمان..

شكرا على دعمك المستمر ..أحبك في الله .



Remerciements

À

*Notre maître et président de thèse
Monsieur BENTAHILA Abdelali
Professeur de Pédiatrie à l'hôpital
d'enfants de Rabat.*

*Nous vous remercions pour le grand honneur
que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.
Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités
humaines et professionnelles exemplaires ont toujours
suscité notre admiration.*

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

À

Notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur Thami BENOUACHANE,

Professeur de Pédiatrie à l'hôpital

d'enfants de Rabat.

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

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

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

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre
vive gratitude, et de nos sentiments les plus distingués.*

À

Notre maître et juge de thèse Monsieur

*M. EL KABABRI de Professeur de Pédiatrie à l'hôpital
d'enfants de Rabat.*

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

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

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

*À
Notre maître et juge de thèse Monsieur
Madame S. BENKIRANE
De Professeur d'Hématologie*

*Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter
de faire partie de mon jury de thèse.
Qu'il me soit permis de vous exprimer ma
profonde gratitude et mes sincères remerciements.
Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre
disponibilité.*



Liste des abréviations

AAc	: Auto-anticorps
AAN	: Anticorps anti-nucléaires
Ac	: Anticorps
ADP	: Adénopathie
AF	: Agglutinine froide
Ag	: Antigène
AG	: Anti-globuline
AHAI-C	: Anémie hémolytique à Ac chaud
AHAI-F	: Anémie hémolytique à Ac froid
ALPS	: Syndrome lymphoprolifératif auto-immun
ATCD	: Antécédent
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
DICV	: Déficit immunitaire commun variable
DL	: Donath Landsteiner (hémolysine)
GR	: Globule rouge
Hb	: Hémoglobine
HSMG	: Hépatosplénomégalie
Ig	: Immunoglobuline

IgIV	: Immunoglobuline intraveineuse
LES	: Lupus érythémateux systémique
MSH	: Microsphérocytose héréditaire
PTI	: Purpura thrombopénique immunologique
SE	: Syndrome d'Evans
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique
SMG	: Splénomégalie
TDA	: Test direct à l'antiglobuline



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Schéma d'hémolyse intra tissulaire	30
Figure 2 : Schéma d'hémolyse intra vasculaire	32
Figure 3 : Modalités de destruction des GR lors des hémolyses médiées par les Ac chauds (IgG)	40
Figure 4 : Hémolyse intra et extravasculaire médiée par les AAc froids de type IgM	41
Figure 5 : Mécanisme d'action de l'IgG de DL : interaction avec l'Ag P à la surface des GR, permettant la fixation du complément à froid, puis la lyse des GR lorsque le milieu est ramené à 37 °C par activation du CAM.	42
Figure 6 : Frottis de sang périphérique avec microsphérocytes :	49
Figure 7 : Agglutination sur frottis lors d'une AHAI à AAc froids	50
Figure 8 : TDA à l'aide d'AG polyspécifique : le principe consiste à utiliser des anticorps dirigés contre le fragment Fc des Ig humaines (obtenus par immunisation de lapins)	52
Figure 9 : Détermination de l'isotype à l'aide d'AG monospécifique	53
Figure 10 : Test direct à l'antiglobuline : la technique en tube	54
Figure 11 : illustration des cartes de gel : un exemple d'anémie hémolytique auto-immune avec un revêtement par des IgG et des IgA	55
Figure 12 : Formes clinico-biologiques d'anémie hémolytique auto-immune	58
Figure 13 : Principe du test d'élution direct	59
Figure 14 : Principe du test indirect à l'antiglobuline.	59
Figure 15 : Conduite à tenir devant une AHAI à la phase aiguë	73
Figure 16 : Thérapie de 1 ^{ère} ligne : Algorithme proposé par the Committee of the Italian Association of Paediatric Onco-haematology (AIEOP) en 2017	76

Figure 17 : schéma de traitement de l’AHAI à Ac « chauds » chez l’enfant selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins élaboré par le centre de référence des cytopénies auto-immunes de l’enfant (CEREVANCE) en 2017, montrant la place des différentes lignées thérapeutiques..... 81

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif.....	23
Tableau 2 : Les différents statuts de réponse à la thérapie de 1ère ligne durant le suivi sont groupés dans le tableau si dessous :	88



Sommaire

Introduction	1
Historique	4
Matériel & Méthodes	7
I. Description de notre étude.....	8
A. Critères d'inclusion	8
B. Critères d'exclusion.....	8
II. Observations	9
A. Cas n° 1	9
B. Cas n° 2	12
C. Cas n° 03.....	17
D. Cas n° 4	19
Discussion	27
I. RAPPEL.....	28
A. Physiologique.....	28
1. Définition	28
2. Vieillessement des GR	28
3. Sièges de l'hémolyse	29
3.1. Intra tissulaire	29
3.2. Intra vasculaire	31
B. Pathologique.....	33
1. Définition	33
2. Différentes étiologies des anémies hémolytiques	33
2.1. AH d'origine corpusculaire	33
2.2. AH d'origine extra-corpusculaire	35
3. Mécanisme de l'hémolyse auto-immune.....	36
3.1. Rôle de l'auto-anticorps.....	36
3.2. Pathogénèse	37
3.3. Classes des AAc et mode de destruction	37
3.3.1. Auto-anticorps « chauds »	38
3.3.2. Auto-anticorps « Froids »	40

3.3.3. Auto-anticorps de « Donath Landsteiner »	41
II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.....	42
A. Prévalence et incidence	42
B. Age et sexe	42
C. Facteurs étiologiques.....	43
D. Fréquence des types d'AHAI.....	43
III. ETUDE CLINIQUE	44
A. Diagnostic positif	44
1. Symptômes révélateurs	44
2. Examen clinique.....	45
2.1. Données de l'anamnèse	45
2.2. Examen physique.....	46
B. Diagnostic différentiel.....	46
IV. ETUDE PARACLINIQUE	47
A. Hémogramme et compte des réticulocytes	47
B. Examen des hématies sur lame (= frottis sanguin).....	48
C. Stigmates de l'hémolyse.....	50
D. Myélogramme	51
E. Confirmation du caractère auto-immun de l'anémie.....	51
1. Test direct à l'antiglobuline (TDA).....	52
1.1. Principe	52
1.2. Techniques.....	53
1.2.1. Technique saline en tube.....	54
1.2.2. Technique par microfiltration en gel.....	54
1.3. Interprétation	55
1.4. Sensibilité et limites [44].....	56
2. Test d'élution directe.....	58
3. Test indirect à l'antiglobuline (TIA)	59
4. Cytométrie en flux.....	60
5. Monocyte monolayer assay	60

6. Mitogen stimulated DAT (MS-TDA)	60
7. Test de Donath-Landsteiner	60
F. Examens complémentaires et investigations étiologiques.....	61
V. ETUDE ETIOLOGIQUE	62
A. AHAI à AAc « Chauds »	63
1. Forme primitive ou idiopathique.....	63
2. Formes secondaires	63
2.1. Maladies auto-immunes.....	63
2.2. Déficits immunitaires	64
2.3. Syndrome immunoprolifératif	65
2.4. Infections	65
2.5. Médicaments.....	66
2.6. Greffe de cellules souches hématopoïétiques	66
2.7. Hémoglobinopathies	66
2.8. Hémopathies malignes.....	67
B. AHAI à AAc « Froids »	67
1. Hémolyses par agglutinine froide (AF).....	67
2. Hémoglobinurie paroxystique « à frigore » (HPF)	68
C. AHAI mixtes	69
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	69
A. Objectifs thérapeutiques [55]	69
B. Prise en charge à la phase aiguë	69
1. Mesures générales symptomatiques pour toute AHAI.....	70
2. Transfusion sanguine.....	70
C. Traitement des AHAI à Ac « chauds»	74
1. Corticothérapie	74
2. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV).....	77
3. Ac monoclonal Anti-CD20	77
4. Splénectomie	78
5. Agents cytotoxiques ou immunosuppresseurs	79

5.1. Azathioprine (AZT)	80
5.2. Mycophénolate mofétil (MMF).....	80
5.3. Ciclosporine A.....	80
5.4. Sirolimus.....	81
6. Plasmaphérese	82
D. Traitement des AHAI-C secondaires	82
1. Lupus érythémateux systémique	82
2. Déficit immunitaire commun variable (DICV).....	83
3. Syndrome lymphorolifératif auto-immun	83
4. Greffe d'organe ou de CSH.....	84
E. Traitement des AHAI-F.....	84
VII. EVOLUTION – PRONOSTIC	85
VIII. SURVEILLANCE ET SUIVI.....	86
Conclusion.....	89
Résumés.....	91
Bibliographie.....	95



Introduction

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une maladie hétérogène acquise, caractérisée par le développement d'autoanticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires autologues du patient, entraînant leur destruction prématurée via l'activation du système du complément et/ou leur élimination par le système réticulo-endothélial (SRE).

Bien qu'il s'agisse d'une affection rare, elle représente la forme la plus fréquente d'hémolyse extra-corporelle chez l'enfant.

L'hétérogénéité de ce trouble est illustrée par les différents types d'autoanticorps associés à l'hémolyse et les différentes présentations cliniques.

Ainsi, on décrit sur la base des propriétés immunochimiques de l'auto-anticorps causal, l'AHAI à anticorps « chauds » qui exercent leur activité hémolytique maximale à des températures comprises entre 35°C et 40°C, l'AHAI à anticorps « froids » où les auto-anticorps (AAc) sont actifs à des températures inférieures à 30°C, optimum thermique se situant habituellement à 4°C et l'AHAI mixte due à la présence d'auto-anticorps à large amplitude thermique.

L'AHAI est classée selon l'existence ou non d'une maladie sous-jacente en AHAI primitive, si aucune cause sous-jacente n'est identifiée, et en AHAI secondaire quand elle survient en association à d'autres désordres lymphoprolifératifs ou immunologiques pouvant ainsi compliquer la prise en charge de ces patients.

Le diagnostic est généralement basé sur la présence d'anémie hémolytique associée à des preuves sérologiques d'anticorps anti-érythrocytaires, détectables par le test direct à l'antiglobuline (TDA), encore communément appelé test de Coombs direct, dont la positivité authentifie la présence d'anticorps et/ou de dépôts de fractions du complément à la surface des globules rouges (GR).

La prise en charge d'un patient atteint d'AHAI se fait souvent dans le cadre d'une relative urgence avec parfois la mise en jeu du pronostic vital en cas d'anémie profonde et/ou mal tolérée.

La corticothérapie au long cours est la pierre angulaire du traitement qui expose cependant à de nombreux effets secondaires et l'efficacité du rituximab semble particulièrement prometteuse dans les formes « réfractaires » d'AHAI.

A travers notre étude rétrospective, portant sur 04 cas d'AHAI colligés dans le service de Pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants de Rabat, nous nous proposons de :

- Décrire les éléments des diagnostics positif, différentiel et étiologique de l'AHAI ;
- Mettre le point sur les modalités de la prise en charge thérapeutique de cette maladie à la phase aiguë et sur son profil évolutif.



Les premières descriptions de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) datent du 19^{ème} siècle et la maladie a été l'une des premières pathologies décrites comme liées à une anomalie auto-immune [1].

Dans le troisième quart du 19^{ème} siècle, plusieurs cas rapportés portaient sur l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (HPF). Ainsi Andral en 1843 décrit pour la première fois une anémie idiopathique décrite comme « sans perte de sang antérieure » et « habituellement associée à une urine foncée » [2].

En 1871, une importante contribution à l'histoire de l'anémie hémolytique a été faite par Vanlair et Masius, qui ont indiqué que la destruction prématurée des globules rouges conduit à l'apparition de l'ictère. Ainsi, leurs patients présentaient une anémie, une splénomégalie et des urines « brun rougeâtre ». Ils ont aussi fourni des preuves morphologiques décrivant la présence de cellules naines sphériques dans le sang périphérique qu'ils appelaient microcytes [2,3].

Deux auteurs importants dans ce domaine au tournant du siècle étaient Hayem et Minkowski qui, en 1898 et 1900, respectivement, ont montré que l'ictère associé à l'anémie hémolytique était significativement distinct de celui des maladies hépatiques [2,4,5].

Dans une découverte importante associée de l'époque, en 1901 Landsteiner a découvert le système du groupe sanguin ABO, conduisant à une compréhension des antigènes érythrocytaires, qui seraient par la suite trouvés avoir un rôle dans la spécificité des auto-anticorps dans l'AHAH [2].

Trois ans plus tard, en 1904, Donath et Landsteiner ont proposé un nouveau mécanisme pour l'hémolyse *in vivo*, impliquant une substance hémolytique dans le sérum comme responsable de l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (HPF), et leur étude serait considérée comme la première description de la maladie auto-immune à médiation des auto-anticorps [2].

Un progrès important a été réalisé en utilisant l'antiglobuline, ou test de Coombs, qui a permis de détecter les hématies recouvertes d'autoanticorps en les agglutinant avec de l'antisérum à la globuline humaine (Coombs et al. 1945 ; Boorman et al. 1946 ; Loutit et Mollison, 1946), et de démontrer ainsi le rôle des anticorps dans la physiopathologie de la maladie [2].

Une compréhension plus complète de l'hématologie humaine et l'amélioration des méthodes d'analyse ont permis de mieux comprendre le système immunitaire, et sur cette base, l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) a été décrite pour la première fois comme un trouble spécifique en 1951 par Young et ses associés [2,6].



Matériel & Méthodes

I. Description de notre étude

Cette étude a été réalisée au sein du service de Pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive de 04 cas d'anémie hémolytique auto-immune colligés entre août 2014 et octobre 2019.

L'étude des dossiers a été basée sur les observations des médecins du dit service à partir du premier contact.

A. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans ce travail, les enfants :

- Âgés de moins de 15 ans ;
- ayant été hospitalisés dans le service de Pédiatrie IV pour syndrome anémique hémolytique clinique ;
- Qui avaient une concentration d'Hb inférieure à 11 g/dl avec au moins un des critères biochimiques d'hémolyse suivants :
 - Nombre de réticulocytes supérieur à 120000/mm³
 - haptoglobulinémie inférieure à 0,3 g/l
 - Bilirubinémie totale supérieure à 10 mg/l
- ur lesquels le TDA est revenue positif.

B. Critères d'exclusion

Ont été exclus de ce travail :

- Les enfants de plus de 15 ans ;
- Chez qui le TDA a été négatif ;
- Les dossiers inexploitable.

II. Observations

A. Cas n° 1

• Identité

Insaf K., âgée de 03 ans (née le 30/09/2015), est une fille unique, originaire et habitante à Ouazzane et issue de parents RAMEDistes.

• Motif d'hospitalisation

Elle a été hospitalisée pour anémie sévère le 04/07/2018 dans le service de Pédiatrie II pendant 15 jours, puis transférée au service de Pédiatrie IV pour prise en charge spécialisée.

• ATCD

➤ Familiaux

- Pas de consanguinité des parents.
- Aucun ATCD pathologique ni cas similaire dans la famille.
- Mère 1^{ère} geste 1^{ère} pare.

➤ Personnels

- Issue d'une grossesse non suivie, menée à terme, accouchement à domicile par voie basse, sans aucun incident.
- Vaccinée selon le programme national d'immunisation.

• Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à 01 mois avant son admission, par l'installation d'un syndrome anémique fait d'asthénie et d'une pâleur cutanéomuqueuse. Le tout a évolué dans un contexte apyrétique, ce qui a motivé une consultation à titre externe où un hémogramme a été réalisé montrant un taux d'Hb à 5,1 g/dl, puis elle a été référée pour complément de prise en charge.

• Examen physique

- P : 15kg ; T : 100 cm ; PC : 48 cm ; T° :37°C
- FC : 145 bpm ; TA : 110/60 mm Hg
- Patiente consciente, apyrétique, eupnéique, stable sur le plan hémodynamique.
- Pâleur cutanéomuqueuse, ictère conjonctival.
- Absence de signes hémorragiques.
- Examens cardio-vasculaire et pleuro pulmonaire sans particularités.
- L'examen abdominal a révélé une SMG à 1 travers de doigt et demi.
- Aires ganglionnaires libres.

• Conclusion

Il s'agit d'une patiente de 03 ans, sans ATCD pathologiques particuliers, admise pour syndrome anémique sévère, et chez qui l'examen clinique trouve un enfant pâle et ictérique, présentant une SMG à 1 travers de doigt et ½.

• Diagnostic évoqué en premier

Anémie hémolytique.

• Bilan paraclinique demandé

- Hémogramme du 05/07/2018 montrant une **anémie normochrome macrocytaire** (Hb : 4,3 g/dl ; VGM : 143 μm^3 ; TCMH : 37,7 fl ; CCMH : 26,4 g/dl) **régénérative** (taux de réticulocytes à 148300/mm³), une hyperleucocytose à 15160/mm³ avec des lymphocytes à 7830/mm³ et un taux de PNN à 5610/mm³ et un taux des plaquettes à 273000/mm³. Frottis ?

- Bilan biochimique du 05/07/2018 montrant un ionogramme sanguin normal, une fonction rénale normale, une hyper-bilirubinémie totale à 45mg/l avec une indirecte à 39mg/l, une activité des LDH élevée à 1261UI/l, une haptoglobulinémie effondrée <0,08g/l.

- Test direct à l'antiglobuline positif à anticorps irréguliers type IgG4.

- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) positif

• Diagnostic retenu

Anémie hémolytique auto-immune type IgG4.

• Prise en charge thérapeutique

- Transfusion sanguine de 02 CGR phénotypés.
- Mise sous corticothérapie par voie parentérale (Solumédrol) à 2 mg/kg/j, soit 30 mg /j en IVD pendant 5 jours, depuis le 13/07/2018 jusqu'au 17/07/2018.
- Sortie du service sous corticothérapie par voie orale à 2mg/kg/j pendant 3mois, associée au traitement adjuvant.

• Evolution et suivi

L'évolution initiale a été marquée par l'amélioration des signes cliniques notamment cutanéomuqueux et des paramètres biologiques.

L'hémogramme de contrôle 01 mois après sa mise sous corticothérapie a montré une anémie normochrome macrocytaire (Hb à 9,9 g/dl ; VGM à 99,20 μm^3), une hyperleucocytose à 13770/mm³ avec un taux de PNN à 6017/mm³, et une hyperplaquettose à 624000/mm³ (régénération médullaire !)

Trois mois après le début du traitement par les corticoïdes, Insaf était en bon état général et présentait un faciès cushingoïde secondaire à la corticothérapie prolongée, et chez qui l'examen clinique a été normal. Son hémogramme a montré une Hb à 13,5 g/dl et un VGM normal. Laquelle a été mise sous doses dégressives de corticothérapie et de façon lente.

Trois mois après le début de la dégression de la corticothérapie, l'enfant a rechuté avec une asthénie à l'effort et des urines foncées. L'examen clinique a trouvé un subictère conjonctival, une pâleur cutanéomuqueuse et une SMG à 2-3 travers de doigt. Son hémogramme a montré une anémie normochrome macrocytaire (Hb à 5,6 g/dl ; VGM à 136,4 μm^3 ; TCMH à 37,60 pg).

La conduite a été de remettre la patiente sous corticothérapie à dose de 01 mg/kg/j pendant 02 semaines, puis refaire un contrôle NFS. L'hémogramme de contrôle (09/02/2019) a montré une anémie à 9,9g/dl, normochrome normocytaire, régénérative (taux

de réticulocytes à 284 000/mm³) avec les autres lignées normales. La conduite ultérieure a été de diminuer la dose de corticothérapie de façon très lente avec surveillance mensuelle de l'hémogramme.

La patiente a présenté chez elle une crise de déglobulisation aiguë. Son père nous a contacté pour nous annoncer le décès de la fille à la suite d'un retard de prise en charge de sa crise d'hémolyse aiguë.

B. Cas n° 2

• Identité

Sanae D. âgée de 14 ans, est la 3^{ème} d'une fratrie de 5 et est originaire et habitante à Tiflet.

• Motif d'hospitalisation

Hospitalisée le 30/08/2017 par le biais des urgences pour prise en charge d'une anémie sévère mal tolérée.

• ATCD

➤ Familiaux

- Consanguinité parentale du 1^{er} degré.
- Pas de cas similaire dans la fratrie.
- Absence d'ATCD d'hémopathie dans la famille.

➤ Personnels

Aucun ATCD pathologique personnel.

• Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à 02 semaines de son admission par l'installation brutale d'une forte asthénie, des céphalées intenses et d'une pâleur cutanéomuqueuse très marquée, associées à des vomissements et des douleurs abdominales, avec des urines foncées. Ce tableau a évolué dans un contexte de fièvre non chiffrée. La patiente ne rapportait ni hémorragie extériorisée ni douleur osseuse.

Devant la non amélioration de son tableau clinique sous traitement symptomatique, un hémogramme a été demandé montrant **une anémie sévère à 2,9 g/dl normochrome macrocytaire** d'où son transfert à l'Hôpital d'Enfant de Rabat puis son hospitalisation en Pédiatrie IV pour une prise en charge spécialisée.

• Examen physique

Général : Enfant consciente, GCS à 15, asthénique, pâle, subictérique, avec des conjonctives décolorées.

Absence de tâches ecchymotiques ou d'hémorragie conjonctivale.

FC : 130 bpm ; SpO₂ : 93% à l'air ambiant ; TA : 100/40 mm Hg ;

Bandelette urinaire sans anomalie.

Cardio vasculaire : B1 et B2 bien perçus, sans souffle ni bruits surajoutés, pouls périphériques présents et symétriques.

Pleuro pulmonaire : pas de déformation thoracique ni de signes de détresse respiratoire, absence de râles.

Abdominal : sensibilité épigastrique et aux deux hypochondres, sans HSMG ou masse palpable.

Examen neurologique : absence de déficit sensitivo-moteur et réflexes ostéo-tendineux présents.

Examen des aires ganglionnaires : sans anomalie.

• Conclusion

Il s'agit d'un enfant de 14 ans, sans ATCD pathologiques notables, admise dans un tableau d'anémie sévère mal tolérée, avec urines foncées et ictère conjonctival évoquant probablement une hémolyse intravasculaire.

• Prise en charge initiale

- Hospitalisation et mise en condition : oxygénothérapie nasale, VVP, remplissage vasculaire.
- Son hémogramme à l'admission (31/08/2017) a montré une anémie profonde normochrome macrocytaire (Hb à 2,6 g/dl ; VGM à 130 μm^3 ; TCMH : 41,9 pg), régénérative (taux de réticulocytes à 255300/mm³), une hyperleucocytose (14800/mm³) portant sur les PNN (9600/mm³), et un taux des plaquettes normal à 240000/mm³, avec au frottis sanguin une aniso-poïkilocytose érythrocytaire.
- Bilan d'hémolyse revenue positif avec hyper-bilirubinémie indirecte à 21,7mg/l, LDH à 1334 UI/l et haptoglobulinémie effondrée <0,08 g/l.
- La patiente a été transfusée par 5 CGR, faisant remonter l'Hb à 9,5 g/dl.

• Bilan demandé et évolution durant l'hospitalisation

- Ionogramme sanguin et fonction rénale normales et CRP négative.
- Echographie abdominale (01/09/2017) sans anomalies.
- Cinq jours après, la patiente a présenté une déglobulisation aiguë (le 07/09/2017) avec chute de l'Hb à 4,9 g/dl ce qui a nécessité une seconde transfusion par 05 CGR.
- Le TDA est revenu positif (10/09/2017), et la patiente a été mise sous solumédrol pendant 03 jours puis relais per os par prednisone.

• Diagnostic de sortie

Il s'agit d'un 1^{er} épisode d'AHAI, dont l'étiologie reste à préciser. La patiente est sortie sous corticothérapie orale à raison de 2mg/kg/j de prednisone.

• Evolution et suivi

L'évolution initiale a été marquée par l'amélioration des signes cliniques notamment cutanéomuqueux et des paramètres biologiques.

Lors de la visite de contrôle, après 1 mois de traitement, la patiente a présenté des douleurs articulaires et scapulaires mal définies, sans anomalie à l'examen clinique en dehors d'un aspect cushingoïde secondaire à la corticothérapie. L'hémogramme a montré un taux d'Hb à 13,8g/dl discrètement macrocytaire et normochrome sans anomalies des autres lignées.

Les AAN et les anti-DNA natifs sont revenus négatifs et la corticothérapie a été poursuivie à doses lentement dégressives.

Trois mois après l'instauration du traitement corticoïde, on a noté l'absence de toute symptomatologie fonctionnelle et l'examen clinique a été normal en dehors d'un faciès cushingoïde. L'hémogramme a montré un taux d'Hb à 12,9 g/dl et une VS à 24mm à la 1^{ère} heure.

Le traitement a été poursuivi pendant une durée totale de 4 mois et ½ avec une bonne évolution clinique et biologique.

Un mois après l'arrêt du traitement, la patiente a été revue en consultation rapportant des sensations vertigineuses sans aucun autre signe fonctionnel et dont l'examen clinique a été normal en dehors d'une TA à 135/70.

L'hémogramme a montré une anémie à 10,4g/dl normochrome macrocytaire régénérative et la VS a été à 30 mm à la 1^{ère} heure.

Quatre mois après l'arrêt du traitement, la patiente a été revue en consultation et a rapportée des épisodes de vertiges, et des douleurs des deux poignets, sans aucune anomalie à l'examen clinique. L'hémogramme de contrôle a montré un taux d'Hb à 12,1 g/dl et une VS à 16 mm à la 1^{ère} heure. La conduite a été de contrôler la TA et de la revoir après 4mois pour contrôle.

Six mois après l'arrêt du traitement, la patiente a été admise aux urgences le 13/07/2018 pour polyarthralgie fugace avec impotence fonctionnelle du membre inférieur droit, associées à une douleur basithoracique.

L'examen clinique a trouvé une patiente consciente, eupnéique, stable sur le plan hémodynamique, qui présente une douleur à la mobilisation articulaire des deux genoux et de l'épaule droite sans signes inflammatoires en regard. Les examens cardio-vasculaire, pleuropulmonaire, abdominal et ORL ont été sans anomalies.

La patiente a été hospitalisée pour suspicion d'une poussée lupique.

Le bilan demandé durant cette 2^{ème} hospitalisation avait montré, sur le plan :

*Biologique : une anémie légère à 10,4 g/dl sans anomalies des autres lignées, une VS à 67mm à la 1^{ère} heure, une CRP et l'ECBU négatifs, la protéinurie de 24H négative et les ASLO supérieurs à 1600 U/ml. Les AAN, anti-DNA natifs, anti-Sm et le facteur rhumatoïde ont été négatifs de même que l'examen direct des crachats, 03 jours de suite.

*Radiologique : des calcifications à la radiographie thoracique de face, et à la TDM thoracique une bronchectasie de traction du lobe moyen, une calcification unique millimétrique du segment apical du lobe supérieur droit (LSD), l'absence d'ADP médiastinales et l'absence d'épanchement pleuropéricardique sans aucune anomalie à l'échographie abdominale.

*L'IDR à la tuberculine a été positive (15mm de diamètre), et un avis de pneumologie pédiatrique a été pris, ayant soulevé le diagnostic d'une tuberculose latente n'ayant nécessité aucun traitement.

La patiente est sortie le 07/08/2018 sans aucun diagnostic précis.

Huit mois après l'arrêt de la corticothérapie, la patiente a rapporté des douleurs abdominales intermittentes du flanc droit et lombaire droite, sans troubles digestifs, ni urinaires, dont l'examen clinique a été sans particularités.

L'hémogramme a montré une anémie à 8,8 g/dl normochrome normocytaire et la VS à 43mm à la 1^{ère} heure (toujours élevée sans explication ?).

La conduite a été de suivre la patiente sur le plan hématologique et respiratoire.

La dernière visite médicale de contrôle remontait au 21/04/2019 (20mois de recul), la patiente, âgée de 15ans 8mois, se portait bien, sans signes fonctionnels avec un examen clinique normal et un bilan biologique, hémogramme et VS, normal. Laquelle a été adressée pour suivi à Tiflet.

C. Cas n° 03

• Identité

Nour El Houda O. âgée de 04 ans, est 2^{ème} d'une fratrie de 2, originaire et habitante à Rabat et de parents RAMEDistes.

• Motif d'hospitalisation

Elle a été hospitalisée le 03/09/2019 dans le service de Pédiatrie IV de l'hôpital d'enfants de Rabat pour prise en charge d'une pâleur cutanéomuqueuse marquée.

• ATCD

➤ Familiaux

- Pas de consanguinité des parents
- Aucun ATCD pathologique ni cas similaire dans la famille.

➤ Personnels

- Issue d'une grossesse suivie, menée à terme, accouchement à domicile par voie basse sans aucun incident.
- Vaccinée selon le programme national d'immunisation.

• Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à 3 jours avant son admission, par l'installation d'une pâleur cutanéomuqueuse associée à des vomissements et un changement de la coloration des urines (foncées), évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et d'asthénie marquée. La mère a rapporté que sa fille a été traitée pour une rhinopharyngite deux semaines avant sa consultation.

• Examen physique

- L'examen clinique général a trouvé une patiente consciente, en mauvais état général présentant une pâleur cutanéomuqueuse généralisée. Son poids a été de 19 kg (+1DS), sa taille de 102cm, sa température de 37°C, sa FC à 147 b/min, sa TA à 100/50 mmHg et sa SpO₂ à 96 % à l'air ambiant.

- Les examens cardiovasculaire et pleuropulmonaire n'ont pas montré d'anomalies.
- Le reste de l'examen a été normal.

• Conclusion

Il s'agit d'une enfant de 4ans, sans ATCD particuliers, ayant été hospitalisée dans le service de Pédiatrie IV pour prise en charge d'un syndrome anémique sévère d'installation aiguë sans signes hémorragiques ou autres.

• Parmi les diagnostics évoqués

Celui d'une anémie hémolytique a été le plus probable.

• Bilan paraclinique demandé

- L'hémogramme à l'admission a révélé une anémie normochrome normocytaire (Hb à 4,4g/dl, VGM à 78 μ m³, TCMH à 28,8pg), arégénérative (taux de réticulocytes à 34884/mm³ soit 2,28%), une hyperleucocytose (20760GB/15700PNN) et un taux des plaquettes normal, avec quelques sphérocytes au frottis sanguin.

- Le bilan biochimique a montré des stigmates d'hémolyse avec hyper bilirubinémie totale à 52,7mg/l portant sur la bilirubine indirecte (42,3 mg/=14 fois la normale), LDH à 2246UI/l et haptoglobine sérique effondrée.

- Sérologies de l'hépatite A et de la leishmaniose négatives (demandées et faites avant son admission).

- Myélogramme, réalisé le 12/09/2019, montrant une moelle osseuse érythroblastique, avec une discrète dysmyélopoïèse multilignée.

- Test direct à l'antiglobuline revenu positif.

• Prise en charge initiale

- Mesures symptomatiques : remplissage vasculaire et oxygénothérapie.
- Transfusion sanguine d'un CGR par du sang phénotypé.
- Déglobulisation aiguë après 2 jours (NFS du 06/09/2019) avec chute de l'Hb à

2,6g/dl nécessitant une seconde transfusion d'un CGR par du sang phénotypé et la mise en route de la corticothérapie parentérale pendant 03 jours puis par voie orale à dose pleine.

- La patiente est sortie sous corticothérapie orale à dose de 2mg/kg/j associée au traitement adjuvant.

• Evolution et suivi

L'évolution a été marquée par une amélioration clinique et normalisation des paramètres biologiques sous corticothérapie.

L'hémogramme après un mois de sortie (14/10/2019) a été normal avec une Hb à 13,1 g/dl, un VGM à 82 μm^3 et une TCMH à 28,8 pg avec un taux de réticulocytes à 68250/mm³.

Lors de la dernière visite de contrôle le 27/01/2020 (5 mois de traitement), on a noté une bonne évolution clinique et biologique et la patiente a été adressé pour suivi au centre de santé le plus proche.

D. Cas n° 4

• Identité

Zakaria J. âgé de 11 ans, est le 1^{er} d'une fratrie de 3, et est originaire et habitant à Ouazzane.

• Motif d'hospitalisation

Hospitalisé le 29/08/2014 pour syndrome anémique aigu sévère.

• ATCD

➤ Familiaux

- Pas de consanguinité parentale.
- Pas de cas similaire dans la famille.

➤ Personnels

- Anciennement hospitalisé en juillet 2011 pour diarrhée glairo-sanglante avec pâleur cutanéomuqueuse, signes hématologiques d'hémolyse, thrombopénie et insuffisance rénale sans HTA ; le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique a été évoqué dont l'évolution a été favorable.

- Suivi en urologie pédiatrique pour uropathie malformative à type de duplicité urétéro-pyélo-calicielle.

• Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à 15 jours avant son hospitalisation par l'apparition d'une asthénie et d'une pâleur intense avec la notion d'urine foncées, évoluant dans un contexte d'altération de l'état général.

• Examen physique

- L'examen clinique général a trouvé un patient conscient, en mauvais état général présentant une pâleur cutanéomuqueuse généralisée et un subictère conjonctival sans signes hémorragiques. Son poids a été de 37kg, sa température à 37°C, sa FC à 78 bpm, sa TA à 120/60 mm Hg et sa SpO₂ à 96 % à l'air ambiant.

- Examen abdominal, pleuropulmonaire et cardio-vasculaire sans anomalies.

- Aires ganglionnaires libres.

• Conclusion

Enfant de 11 ans, ayant comme ATCD un probable SHU en 2011, admis pour prise en charge d'un syndrome anémique aigu mal toléré.

• **Le 1^{er} Diagnostic évoqué** a été une anémie hémolytique auto immune.

• Bilan réalisé

- L'hémogramme à l'admission (29/08/2014) a révélé une anémie à 03g/dl normochrome macrocytaire, régénérative, une hyperleucocytose et un taux des plaquettes normal.

- Le bilan biochimique a montré des stigmates d'hémolyse avec hyper bilirubinémie totale à 47mg/l à prédominance indirecte (40 mg/l), LDH à 1040UI/l et haptoglobulinémie effondrée.

- Le bilan rénal a été normal et la CRP élevée à 59 mg/l.

• **PEC initiale et évolution durant l'hospitalisation**

- Mise en condition : VVP, oxygénothérapie, remplissage vasculaire.

- Transfusion en urgence par un CGR phénotypé le 01/09/2014.

- Le TDA (de type IgG+C3d) et la RAI étant revenus positifs, le patient a reçu un bolus de solumédrol du 03/09 au 05/09, avec amélioration transitoire.

- Trois jours après le bolus de solumédrol, l'enfant a présenté une déglobulisation aiguë avec altération de l'état général et trouble de conscience, avec à l'hémogramme une Hb à 2g/dl.

- Il a été retransfusé en urgence par 03 CGR, et l'évolution a été marquée par l'amélioration de son état de conscience, puis il a été mis sous corticothérapie par voie orale (prednisone 2mg/kg/j), démarré le 09/09/2014.

- Deux autres transfusions par 02 CGR ont été administrées les 10/09 et 16/09.

- Le bilan étiologique, fait dans le service, a été négatif, notamment les sérologies EBV, CMV, HBV, HCV, HIV1/2 négatives, les C3 et C4 du complément normales et les AAN et anti-DNA natifs négatifs.

- Le patient est sorti le 26/09/2014 sous corticothérapie orale associée au traitement adjuvant, avec début de la dégression après 5 semaines de dose pleine.

• **Evolution et suivi**

- Après être arrivé à une dose faible de corticothérapie per os (10mg/j), le patient a présenté une rechute ayant nécessité une hospitalisation au 5^{ème} mois du traitement (11/03/2015), avec transfusion par 5 CGR et remise sous corticothérapie à dose pleine.

- L'évolution a été favorable nécessitant une dégression très lente et étalée sur plus de 3 mois.

- Un mois et demi après l'arrêt du traitement, le patient a présenté une 2^{ème} rechute (le 15/06/2016) avec un taux d'Hb à 6,9g/dl, et pour laquelle il a été hospitalisé durant une semaine, et remis sous corticothérapie à pleine dose avec dégression très lente sur 6 mois.

- Réhospitalisé le (16/06/2017) pour une 3^{ème} rechute survenue quelques mois après l'arrêt du traitement.

Le bilan initial a révélé une anémie à 3,3g/dl macrocytaire. Il a été transfusé par 05 CGR et mis sous bolus de solumédrol à dose de 1mg/kg x 4/j, suivis de prédnisone 2mg/kg/j pendant 03 semaines, puis doses dégressives très lentement. L'évolution a été favorable avec amélioration clinique et normalisation des paramètres de l'hémogramme durant toute la période du traitement.

- Réhospitalisé le (01/02/2018) pour une 4^{ème} rechute survenue à l'arrêt de la corticothérapie, avec une Hb, à l'admission, à 4,6g/dl. Transfusé par 03 puis 02 CGR phénotypés, et remis sous corticothérapie parentérale puis sous prédnisone pendant 1 mois avant le début de la dégression, avec bonne évolution clinique et biologique.

- En 2019, et cinq ans après la survenue de l'AHAI, le patient a présenté une adénopathie axillaire antérieure gauche de consistance ferme dans un contexte de conservation de l'état général, dont l'étude anatomopathologique après sa biopsie a montré qu'il s'agit d'un lymphome hodgkinien de type scléro-nodulaire nécessitant sa prise en charge dans l'unité d'hémo-oncologie du service de Médecine A à l'Hôpital Ibn Sina de Rabat.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif

Prénom Age /Sexe	ATCDS	Symptomatologie fonctionnelle	Examen clinique	Bilan biologique	Traitement	Evolution
<p>①</p> <p>Insaf K. 3ans, F</p>	<p>-Pas de consanguinité des parents.</p> <p>-Aucun ATCD pathologique personnel</p> <p>-Pas de cas similaire dans la famille.</p>	<p>-Syndrome anémique d'installation progressive depuis 01 mois avant son hospitalisation</p>	<p>-Pâleur CM</p> <p>-Ictère conjonctival</p> <p>-SMG à 1 travers de doigt et demi.</p>	<p>-Anémie à 4,3g/dl normochrome macrocytaire régénérative.</p> <p>-Bilan d'hémolyse positif</p> <p>-TDA positif de type IgG4</p>	<p>-Mesures symptomatiques.</p> <p>-Transfusion par 02 CGR.</p> <p>-Corticothérapie parentérale pendant 03 jours puis relais par voie orale.</p> <p>-Traitement adjuvant.</p>	<p>-Bonne évolution jusqu'à 03 mois de traitement avec amélioration clinico-biologique.</p> <p>-Rechute 3 mois après le début de la dégression de la corticothérapie.</p> <p>-Obtention de la rémission après retour à la dose du pallier précédent (1 mg/kg/j).</p> <p>- Patiente décédée suite à une crise de déglobulisation aiguë et sévère non prise en charge à temps.</p>

<p>②</p> <p>Sanaa D. 14 ans, F</p>	<p>-Consanguinité parentale du 1^{er} degré.</p> <p>-Pas de cas similaire dans la fratrie.</p> <p>-Absence d'ATCD d'hémopathie dans la famille.</p>	<p>-Syndrome anémique très marqué,</p> <p>- Vomissements et douleurs abdominales,</p> <p>- Urines foncées évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée.</p>	<p>-Asthénie et pâleur CM intense.</p> <p>-Subictère conjonctival</p>	<p>-Anémie à 2,6 g/dl normochrome macrocytaire régénérative sans thrombopénie</p> <p>-Aniso-poikilocytose érythrocytaire,</p> <p>-Ionogramme sanguin normal, CRP négative, BU sans anomalie et protéinurie négative.</p> <p>-Bilan d'hémolyse positif</p> <p>-TDC Positif</p>	<p>-Mise en condition avec oxygénothérapie et remplissage vasculaire.</p> <p>-Transfusion sanguine par 05 CGR.</p> <p>-Corticothérapie parentérale pendant 03 jours puis relais par voie orale.</p> <p>-Traitement adjuvant.</p>	<p>-Evolution favorable avec arrêt du traitement après 4 mois.</p> <p>-Six mois après l'arrêt du traitement : polyarthralgie fugace avec impotence fonctionnelle du membre inférieur droit, associées à une douleur basithoracique traité par ? avec la découverte fortuite d'une tuberculose pulmonaire latente.</p>
--	---	---	---	---	--	--

<p>③</p> <p>Nour El Houda O.</p> <p>4ans ,</p> <p>F</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Pas de consanguinité parentale. -Absence d'ATCDs pathologiques familiaux -Rhino-pharyngite récente, 02 semaines avant son admission, traitée. -Vaccinée selon le PNI. 	<ul style="list-style-type: none"> -Pâleur cutanéomuqueuse associée à des vomissements et un changement de la coloration des urines (foncées), - Contexte d'altération de l'état général avec asthénie marquée. 	<ul style="list-style-type: none"> -Pâleur CM et syndrome anémique mal toléré. 	<ul style="list-style-type: none"> -Anémie à 4,4g/dl normochrome normocytaire arégénérative -Hyperleucocytose à PNN sans thrombopénie. -Quelques sphérocytes au frottis sanguin. -Sérologies de VHA et leishmaniose négatives. -TDA positif. 	<ul style="list-style-type: none"> -Mesures symptomatiques, -Transfusion sanguine par 01 CGR. -Corticothérapie parentérale. 	<ul style="list-style-type: none"> -Evolution marquée par une déglobulisation aigue 2 jours après son hospitalisation ayant nécessité une seconde transfusion sanguine. -Bonne amélioration clinique sous corticothérapie orale avec hémogramme de contrôle normal après 1 mois.
--	---	---	---	---	--	--

<p>④</p> <p>Zakaria</p> <p>J. 11ans, M</p>	<p>-Pas de consanguinité parentale.</p> <p>-Absence d'ATCDs pathologiques familiaux</p> <p>-SHU en 2011</p> <p>-Uropathie malformative à type de duplicité urétéro-pyélo-calicielle.</p>	<p>-Syndrome anémique très marqué, fait d'une pâleur et d'une asthénie avec urines foncées évoluant dans un contexte d'altération de l'état général.</p>	<p>- Pâleur CM généralisée, et subictère conjonctival</p>	<p>-Anémie à 3g/dl normochrome macrocytaire, régénérative, taux des plaquettes normal.</p> <p>-Bilan d'hémolyse positif .</p> <p>-TDA de type IgG+C3d et RAI positifs.</p> <p>-Sérologies EBV, CMV, HBV, HCV, HIV1/2 négatives,</p> <p>- C3 et C4 du complément normaux, AAN et anti-DNA natif négatifs.</p> <p>- Reste du bilan étiologique non fait.</p>	<p>-Mesures symptomatiques</p> <p>-Transfusion sanguine par 08 CGR lors de son hospitalisation,</p> <p>-Corticothérapie parentérale pendant 03 jours puis relais par voie orale.</p>	<p>-04 rechutes aux très faibles doses de corticothérapie ou 2 mois après l'arrêt du traitement :</p> <p>corticodépendance.</p> <p>- Cinq ans après la survenue de l'AHAI, le patient a été diagnostiqué porteur d'un lymphome hodgkinien type scléro-nodulaire.</p>
--	--	--	---	--	--	--



I. RAPPEL

A. Physiologique

1. Définition

L'hémolyse physiologique est la destruction des globules rouges (GR) arrivés au terme de leur vie circulatoire de 120 jours, associée à la libération puis au catabolisme de leur contenu hémoglobinique.

Il s'agit d'un phénomène irréversible compensé immédiatement par la moelle osseuse (MO), sans répercussions cliniques ni biologiques. La perte physiologique journalière est estimée entre 1 et 2 % de la masse globulaire totale [7].

2. Vieillesse des GR [8]

Les GR vieillissent disparaissent du torrent circulatoire, majoritairement par un mécanisme intra tissulaire (phagocytose : 85%) et minoritairement par hémolyse intra vasculaire (15%).

Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer la fin de vie des GR après environ 120 jours, mais aucune n'est ni prépondérante ni clairement démontrée.

Les GR sont dépourvus d'appareil de synthèse : une diminution progressive de l'activité des enzymes érythrocytaires sans renouvellement diminue la protection de la membrane et l'Hb contre l'oxydation irréversible. La présence d'Hb oxydée (corps de Heinz) faciliterait leur phagocytose par les macrophages de la rate. Mais cette diminution d'activité est faible si l'on compare les GR jeunes et âgés (sauf les réticulocytes qui ont une forte activité enzymatique).

- **Modification des flux ioniques**, induisant une déshydratation et une diminution de la déformabilité (diminution de l'activité des canaux calciques).

- **Diminution de la charge négative de la membrane**, par perte progressive d'acide sialique sur la partie externe des glycoprotéines membranaires, facilitant la phagocytose par les macrophages.

• **Hypothèse immunologique** : présence de faibles quantités d'Ac anti protéine bande 3 et anti glycolipides, se fixant préférentiellement sur les GR âgés, facilitant leur phagocytose par les macrophages.

3. Siège de l'hémolyse [8]

3.1. Intra tissulaire

Prépondérante à l'état normal, assurée par les macrophages du système des phagocytes mononucléés, essentiellement ceux de la MO et le reste se répartit dans l'organisme, en particulier la rate et le foie.

Une suite de réactions va dissocier l'Hb en globine et en hème :

• **La partie globinique** est hydrolysée en acides aminés qui rejoignent le pool métabolique général.

• **La partie hémique**, composé de la protoporphyrine IX (4 noyaux pyrroliques) et d'un atome de fer ferreux Fe^{2+} , est dégradée par l'hème oxygénase, pour donner une molécule de biliverdine, un cation de fer Fe^{2+} et le monoxyde de carbone CO.

Le fer ainsi libéré va être récupéré par l'organisme (circuit fermé) :

• 2/3 passe dans la circulation et se lie à la transferrine pour être réutilisé dans l'érythropoïèse.

• 1/3 est stocké dans les macrophages sous forme de ferritine et d'hémosidérine.

La biliverdine est ensuite convertie en bilirubine par une réductase. La bilirubine d'abord appelée « libre » car soluble dans les graisses mais insoluble dans l'eau, est libérée hors des macrophages et véhiculée dans le plasma par l'albumine, qui la transporte jusqu'aux hépatocytes où elle subit une glycurono-conjugaison (2 molécules de glycuronide / molécule de bilirubine), et devient soluble.

La bilirubine est ensuite excrétée par la bile dans le duodénum où elle est transformée en stercobiline (éliminée dans les selles) et en urobilinogène et urobiline, dont une partie (15%) est réabsorbée (cycle entéro-hépatique) et finalement éliminée dans les urines.

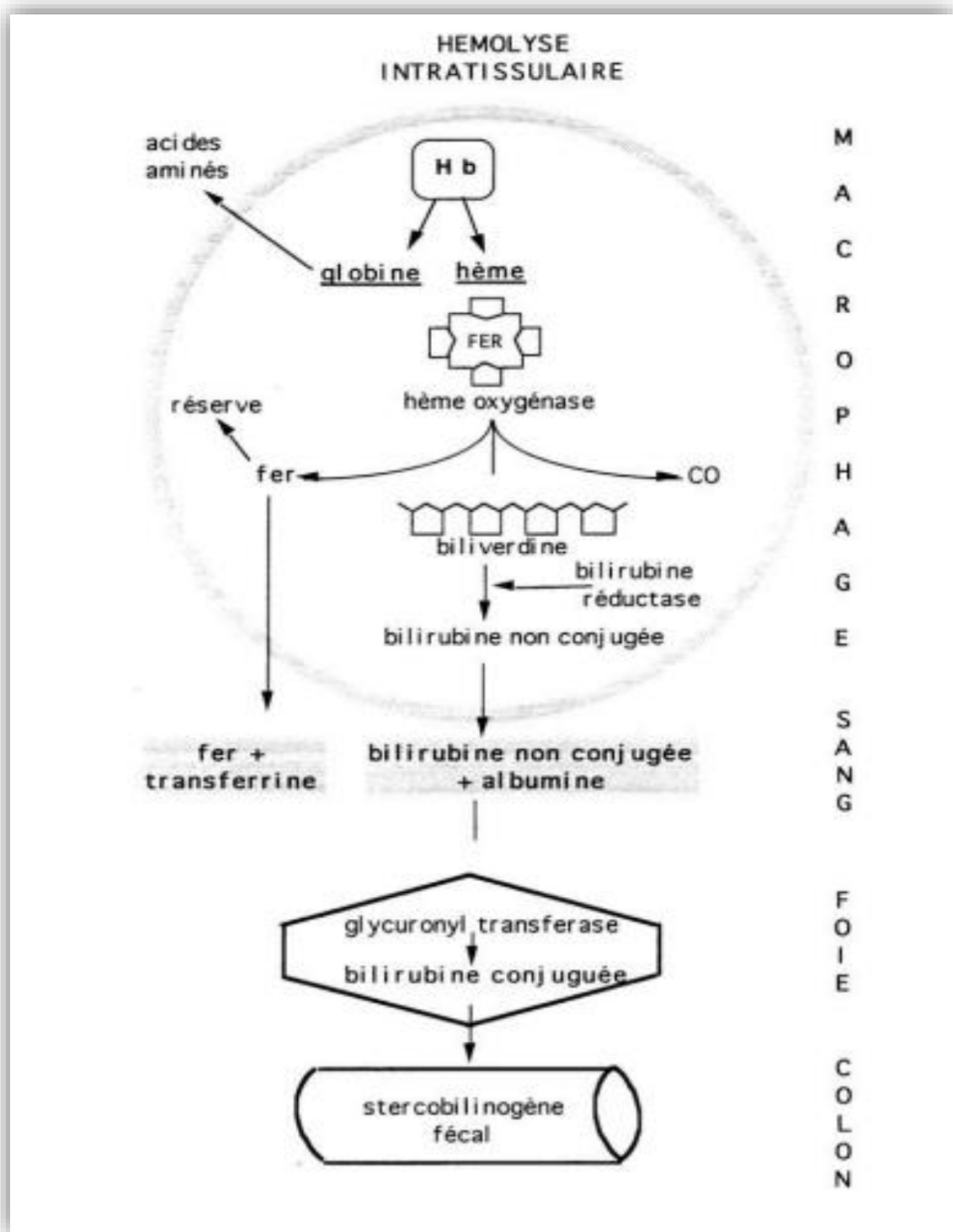


Figure 1 : Schéma d'hémolyse intra tissulaire [7].

3.2. Intra vasculaire

Représente environ 15% de l'hémolyse physiologique, par lyse osmotique des GR vieillissants ou par leur fragmentation (diminution de déformabilité) dans les capillaires de taille réduite.

Dans ce cas, l'Hb est libérée dans le plasma, où elle forme un complexe avec l'haptoglobine, synthétisée par le foie. Ce complexe, stable et soluble, sera capté par l'hépatocyte au niveau duquel l'Hb est dégradée [7].

La taille du complexe haptoglobine-Hb ne lui permet pas de traverser le glomérule rénal. Si la capacité de fixation de l'haptoglobine est débordée, l'Hb en excès reste libre et traverse le filtre glomérulaire après sa dissociation en deux dimères. Elle est réabsorbée par les cellules du tubule rénal qui la catabolisent, et se chargent de dépôts de fer. Une hémossidérinurie apparaît quelques jours plus tard lorsque les cellules desquament dans les urines [7].

L'Hb libérée dans la circulation peut être éliminée par une troisième voie. Après auto-oxydation en méthémoglobine et dissociation en globine et hémine, celle-ci peut être fixée à :

- l'hémopexine, formant un complexe hémine-hémopexine éliminé par le foie mais plus lentement que le complexe hémoglobine-haptoglobine.

- l'albumine, dont l'affinité pour l'hème est très inférieure à celle de l'hémopexine.

Même en cas d'hémolyse intravasculaire, la dégradation de l'Hb est finalement toujours intracellulaire. Ce sont les cellules épithéliales du foie et du rein qui interviennent à la place des macrophages [7].

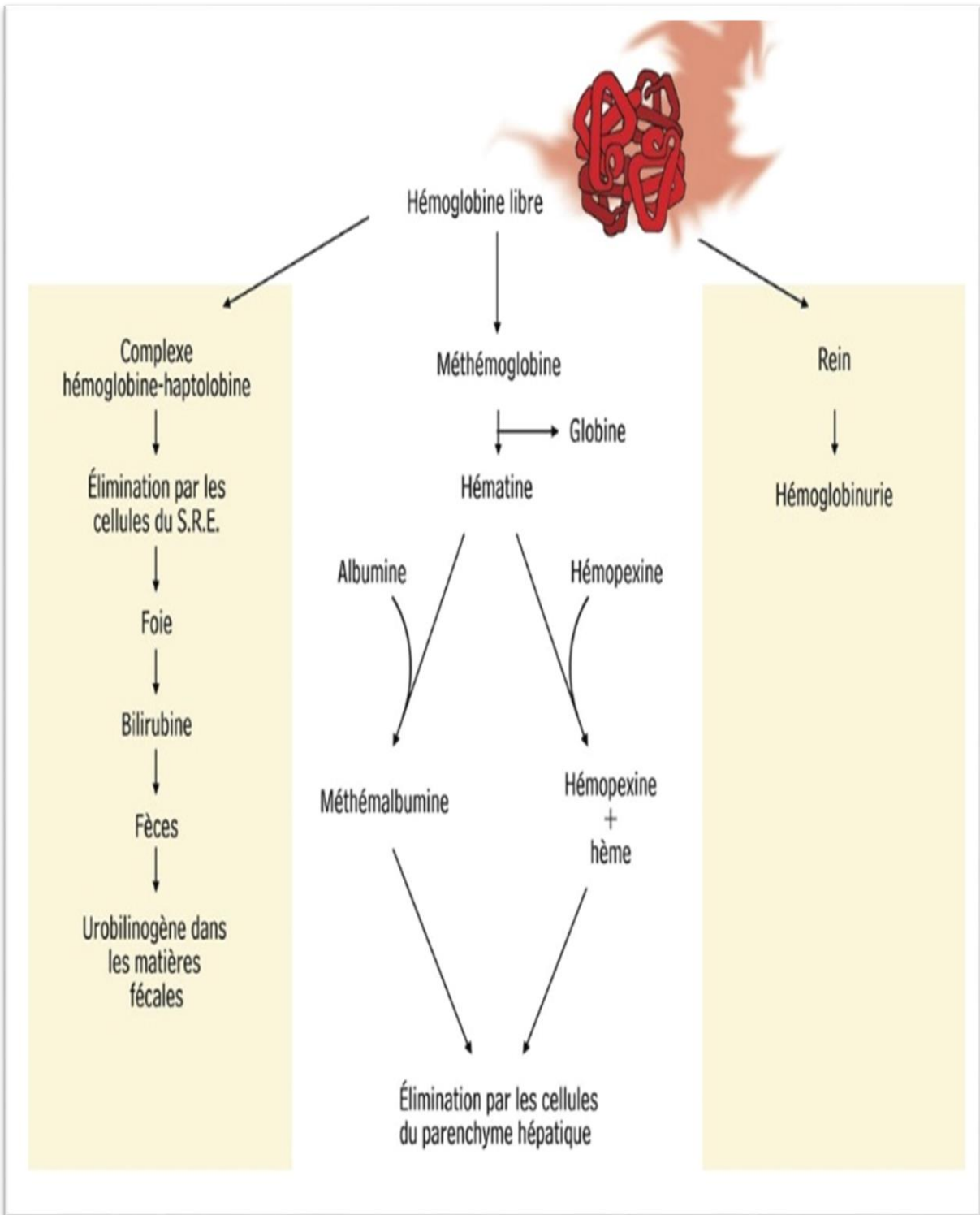


Figure 2 : Schéma d'hémolyse intra vasculaire [9].

B. Pathologique

1. Définition

L'hémolyse pathologique ou hyper hémolyse est la destruction précoce et exagérée des GR circulants par amplification de l'un ou l'autre des mécanismes précédents. Elle sera responsable d'une anémie hémolytique.

Elle peut être due à deux grands tableaux étiologiques, soit :

- une anomalie constitutionnelle du GR : hémolyses corpusculaires ou globulaires.
- une agression extrinsèque des hématies : hémolyses extra- corpusculaires.

2. Différentes étiologies des anémies hémolytiques

2.1. AH d'origine corpusculaire

➤ Anomalies de la membrane

- **Microsphérocytose héréditaire (MSH)** ou maladie de Minkowski-Chauffard. C'est la maladie constitutionnelle du GR la plus fréquente en Europe du Nord et en Amérique du Nord, dont le mode de transmission est dominant dans 75 % des cas. Quelle que soit la protéine responsable, son déficit aboutit à une déstabilisation de la bicouche lipidique, avec comme conséquence une perte de matériel membranaire sous forme de microvésicules.

Il en résulte une diminution de la surface du GR, une déshydratation cellulaire, avec comme corollaire une diminution du rapport surface/volume (S/V) et donc une sphérisation des cellules, une diminution de leur résistance osmotique et une diminution de leur déformabilité [10].

- **Elliptocytose héréditaire** de transmission toujours autosomique dominante.

- **Stomatocytose héréditaire** dont la stomatocytose héréditaire à cellules déshydratées (DHSt) est la forme la plus fréquente. Sa transmission est autosomique dominante. Elle est secondaire le plus souvent à l'absence, ou à la réduction d'une protéine transmembranaire, la stomatine [11].

- **Acanthocytose** : maladie autosomique récessive. Les acanthocytes sont des GR circulants qui ont perdu la forme de disque biconcave et présentent des projections cytoplasmiques irrégulières donnant un aspect en «oursins» [12].

➤ Hémoglobinopathies

Définies par la présence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives touchant les chaînes de globine. À ce jour, près de 700 hémoglobines anormales ont été décrites [13–15].

- **Anomalies qualitatives** conduisant à la production d'une Hb de structure anormale (HbS, HbC, HbE ...), dont la drépanocytose ou sickle-cell anemia qui est caractérisée par la synthèse d'HbS, capable de se polymériser dans certaines circonstances, provoquant la falciformation des GR d'où le terme d'anémie à hématies falciformes. De transmission autosomique récessive, elle est caractérisée par un tableau d'hémolyse chronique sur lequel se greffent des complications aiguës vaso-occlusives, hématologiques ou infectieuses.

- **Anomalies quantitatives** sont définies par une diminution de synthèse des chaînes de globine et désignées par la chaîne déficiente, α -thalassémies, β -thalassémies, et se transmettent génétiquement selon le mode mendélien autosomique récessif. La forme majeure ou maladie de Cooley est de révélation précoce associant avec la triade hémolytique, une dysmorphie crânio-faciale et un retard staturo-pondéral.

➤ Erythro-enzymopathies

- **Déficit en pyruvate kinase (PK)**

La PK est une des enzymes de la voie d'Embden-Meyerhof (glycolyse anaérobie), qui fournit aux GR l'énergie dont ils ont besoin, sous forme d'ATP. Le déficit en PK peut être qualitatif ou quantitatif le plus souvent. Dans la plupart des cas, le déficit est sévère, à l'origine d'un tableau d'hémolyse chronique, avec possible manifestations néonatales.

- **Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)**

Il se transmet selon un mode récessif lié au sexe, et donne un tableau d'hémolyse aiguë avec possible manifestation néonatale déclenchée par un produit oxydant (fève, quinine...)

2.2. AH d'origine extra-corporelle

➤ Agressions toxiques

Agents oxydants

Les sulfones, la phénacétine, le cisplatine et divers produits toxiques peuvent oxyder directement l'hémoglobine, ou agir indirectement entraînant la précipitation de l'Hb en méthémoglobine.

Une AH apparaît en une à quelques semaines, et l'arrêt de l'exposition au toxique provoque un retour à l'état normal en quelques semaines.

Chez les patients présentant un déficit en G6PD ou en enzymes du métabolisme du glutathion, la sensibilité aux toxiques oxydants est fortement accrue : les effets sont identiques, mais plus rapides et plus intenses.

. *Toxiques industriels* : hydrogène arsénié, chlorates, benzène, plomb, sulfate de cuivre

. *Toxiques animaux* : venins de serpents et d'araignées.

. *Toxiques végétaux* : champignons (amanite phalloïde)

. *Toxiques physiques* : noyade, brûlures, gelures étendues, radiations ionisantes.

➤ Agressions immunologiques

Les anémies hémolytiques immunologiques résultent d'un conflit immunologique ayant comme cible les hématies et dont les conséquences cliniques et immuno-hématologiques sont variables, pouvant engendrer une anémie extrêmement brutale et sévère. Elles regroupent trois entités, distinctes par leur mécanisme :

- Allo-immune ou iso-immune, par contact d'hématies et de plasma incompatibles, observée au décours des accidents d'incompatibilité transfusionnelle et de l'incompatibilité fœto-maternelle ;

- Auto-immune où l'anticorps, produit par le système immunitaire du patient, est dirigé contre ses propres hématies ;

•Immuno-allergique où le conflit immunologique est lié à des complexes immuns (généralement par immunisation contre un médicament) dont le dépôt sur les hématies « innocentes » engendre leur destruction.

➤ Agressions mécaniques [8]

L'hémolyse est due à la rupture traumatique de la membrane érythrocytaire à cause d'une anomalie circulatoire (micro-angiopathie thrombotique, prothèse intracardiaque, circulation extracorporelle...).

Ces agressions physiques vont entraîner également une déformation de la membrane érythrocytaire puis sa rupture, expliquant la présence d'hématies de morphologie altérée : les schizocytes.

➤ Causes infectieuses

Le chef de file est l'hémolyse accompagnant l'infection à plasmodium en particulier dans la forme à Plasmodium falciparum [16]. Les hématies parasitées subissent une altération de la membrane et sont détruites par la rate.

Les autres affections parasitaires pouvant être responsables d'hémolyse sont la babésiose, la trypanosomiase, et la leishmaniose viscérale [8].

Ainsi, de nombreuses infections bactériennes sévères peuvent induire une anémie hémolytique, notamment la septicémie à Clostridium perfringens, dont la toxine est une phospholipase qui lyse la membrane des GR [8].

3. Mécanisme de l'hémolyse auto-immune

3.1. Rôle de l'auto-anticorps

Le caractère pathogène des auto-anticorps anti-érythrocytaires est bien documenté, en particulier dans les AHAI à anticorps « chauds » (AHAI-C), sur la base des arguments suivants :

- Lorsqu'un patient atteint d'une AHAI-C est transfusé à l'aide de concentrés érythrocytaires dont les hématies sont dépourvues des antigènes (Ag) cibles reconnus par les auto-anticorps, les hématies transfusées ont une durée de vie normale [17].
- Des cas d'hémolyse néonatale liée au transfert transplacentaire des auto-anticorps de type IgG d'origine maternelle ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères atteintes d'AHAI-C [18].
- Il existe à l'échelon individuel une corrélation inverse entre le nombre d'Ac fixés à la surface des hématies et la demi-vie des hématies sensibilisées [19].

3.2. Pathogénèse

Le processus auto-immun résulte d'une rupture de la tolérance de l'organisme contre ses constituants ou d'une perturbation des systèmes régulateurs [20].

La pathogénèse de l'AHAI est un processus complexe en plusieurs étapes impliquant non seulement les auto-anticorps (AAc), mais aussi divers effecteurs du système immunitaire, y compris système de complément, macrophages et lymphocytes B et T [21,22].

À l'issue de la sélection centrale chez le sujet sain, les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB) reconnaissent avec faible affinité les Ag du soi, ainsi que des AAc de type IgM, IgG et IgA de faible concentration [23,24].

Parmi les mécanismes conduisant à la rupture de l'auto-tolérance au cours de l'AHAI, on distingue la mutation du facteur de transcription *auto-immune regulator* (AIRE), la perturbation du réseau idiotype/anti-idiotype, la dysrégulation de la voie apoptotique Fas/Fas-ligand et l'hyperproduction d'interféron alpha au cours du lupus [25–28].

Les agents infectieux tels que le Mycoplasme *pneumoniae* et l'Epstein Barr virus (EBV) peuvent causer des AHAI par mimétisme antigénique des Ag i, I et P [29].

La destruction des hématies est dépendante soit de l'Ac, soit du complément (C), induisant une lyse directe des GR ou la phagocytose par les cellules porteuses de récepteurs Fc ou C.

3.3. Classes des AAc et mode de destruction

Selon leur affinité de fixation sur l'hématie, on distingue les Ac chauds actifs à 37 °C et les Ac froids actifs au-dessous de cette valeur. Cette distinction est cruciale au plan des manifestations cliniques, des causes et des traitements.

En outre, la nature de l'isotype (IgG, IgM...) conditionne l'affinité du macrophage pour le fragment Fc et la capacité d'activer le complément. Ces données expliquent le polymorphisme symptomatique des auto-immunisations anti-érythrocytaires, allant de la sensibilisation sans hémolyse (TDA positif isolé) à la grande déglobulisation aiguë en passant par des formes d'installation plus progressive [30,31].

3.3.1. Auto-anticorps « chauds »

Il s'agit généralement d'Ac de type IgG, exceptionnellement de type IgA ou IgM monomériques, et ils sont dirigés contre un ou plusieurs antigènes du système Rhésus [27,32–35].

Dans les AHAI à Ac chauds, l'hémolyse est essentiellement de type intra-tissulaire et de siège principalement splénique.

Les mécanismes qui entraînent au cours des AHAI la lyse prématurée des hématies sensibilisées sont relativement bien établis : ils impliquent la phagocytose via la fixation des AAC de type IgG aux récepteurs Fc gamma ($Fc\gamma$) et/ou la formation d'un complexe Ac–Ag entraînant l'activation de la voie classique du complément [36,37].

➤ Adhérence opsonique et phagocytose des hématies

Les GR sensibilisés par les IgG chaudes sont principalement détruits par érythro-phagocytose via les récepteurs $Fc\gamma$. L'organe électif de cette destruction globulaire est la rate, où les cellules sont arrêtées dans les cordons de Billroth et phagocytées par les macrophages [37,38].

Bien que les IgG ne fixent pas le complément, la présence d'IgG est associée une fois sur 2 à la présence de complément, cette fixation est alors autorisée soit par la présence d'un nombre important de sites antigéniques, soit plus rarement par la présence d'une IgM associée à l'IgG [39].

L'organe électif de séquestration des hématies sensibilisées par le complément est le foie où la phagocytose a lieu dans les cellules de Kupffer [38].

Lorsque les GR sont sensibilisés à la fois par des IgG et du C, les deux agissent de concert pour augmenter la séquestration et la phagocytose des GR [38].

Généralement, l'adhérence aux macrophages entraîne la phagocytose des GR en entier, mais parfois elle ne concerne qu'une partie des GR, laissant échapper un fragment de cellule qui, du fait de l'excès de membrane prend une forme sphérique. Ces sphérocytes, plus rigides que des hématies normales, sont libérés dans la circulation mais repris et détruits au fur et à mesure de leurs passages itératifs dans la rate [38].

➤ **Cytotoxicité dépendante des anticorps**

L'ADCC (Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity) peut-être aussi une autre modalité de destruction globulaire par les cellules Natural Killer (NK) qui ont des récepteurs spécifiques pour les fragments Fc des IgG et pourraient, selon certains, jouer un rôle important in vivo dans les AHAI [38].

➤ **Activation du complément**

L'implication du complément dans l'hémolyse médiée par les IgG est une forme rare. Ainsi deux molécules d'IgG espacées de manière appropriée pour la liaison C1q peut initier soit la voie classique du complément, menant à l'hémolyse extravasculaire dans le foie via la protéine C3b, ou la voie alterne, causant une hémolyse intravasculaire via la protéine C5b et le recrutement du complexe d'attaque membranaire (CAM) [40].

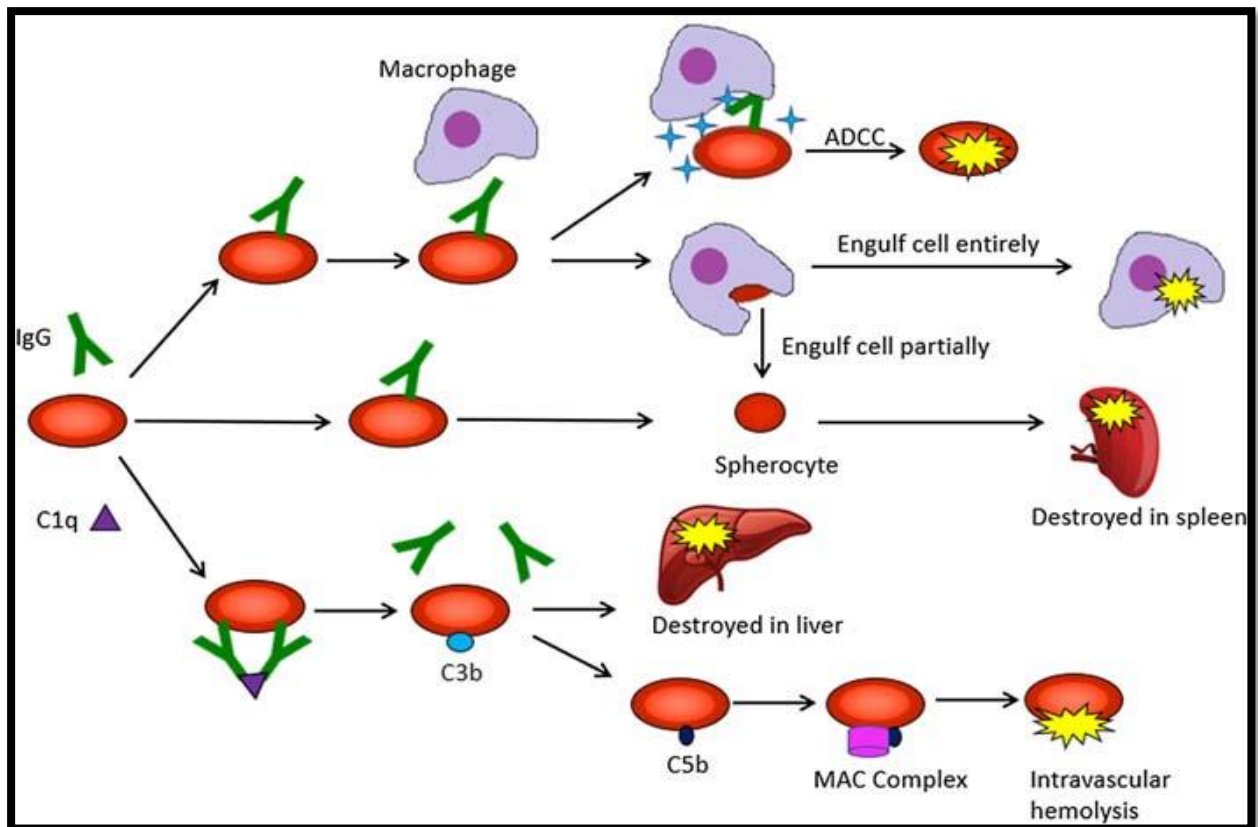


Figure 3 : Modalités de destruction des GR lors des hémolyses médiées par les Ac chauds (IgG) [40].

3.3.2. Auto-anticorps « Froids »

Les AAC froids, encore appelés agglutinines froides (AF), sont presque toujours de type IgM et ciblent principalement l'antigène I ou i à la surface des hématies, et induisent la lyse par complément. Elles sont caractérisés par une action croissante au fur et à mesure de la baisse de la température, et ce dès 30-35 °C, avec un maximum d'activité à +4°C [39].

Après fixation du complément, la destruction des érythrocytes peut se produire soit par la voie classique du complément menant à l'hémolyse extravasculaire dans le foie (cellules de Kupffer), soit par la voie alterne causant une hémolyse intravasculaire par perforation membranaire secondaire à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM). Cette dernière possibilité reste un mécanisme mineur si le titre d'IgM est faible [41].

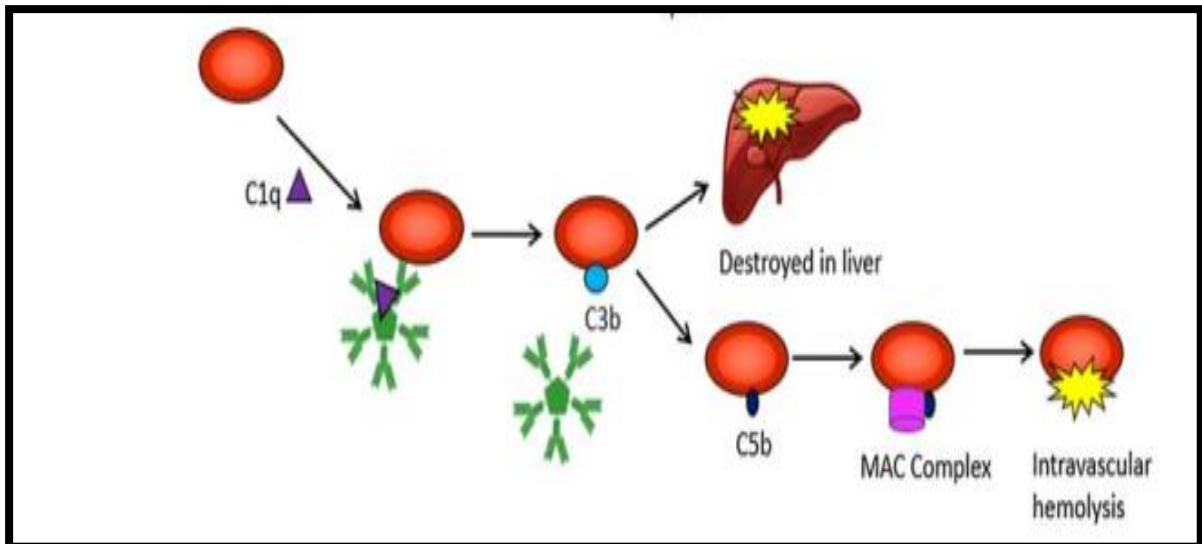


Figure 4 : Hémolyse intra et extravasculaire médiée par les AAC froids de type IgM [40].

Ainsi, la liaison aux érythrocytes d'un AAC ayant le potentiel d'activer le complément ne mène pas dans tous les cas à une activation du complément. La présence de régulateurs du complément et la densité des épitopes sur l'érythrocyte sont des facteurs qui déterminent si, et à quel degré, le système du C sera activé. En général, l'activation n'est pas complète et il subsiste des produits de dégradation du C (C3c, C3d) qui laissent des traces («complement footprints») sur les érythrocytes [42].

3.3.3. Auto-anticorps de « Donath Landsteiner »

Dans ce cadre, il s'agit d'un AAC de type IgG polyclonale et l'antigène P des GR en est la cible.

L'hémolysine de DL a un comportement biphasique, en fixant le complément à +3°C et en activant la cascade du complément à 37°C, conduisant essentiellement à une hémolyse par perforation membranaire liée au complexe d'attaque membranaire (CAM), et donc à une hémolyse intravasculaire sévère mais rapidement résolutive.

Elle est responsable essentiellement chez l'enfant de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore (HPF) [43,44].

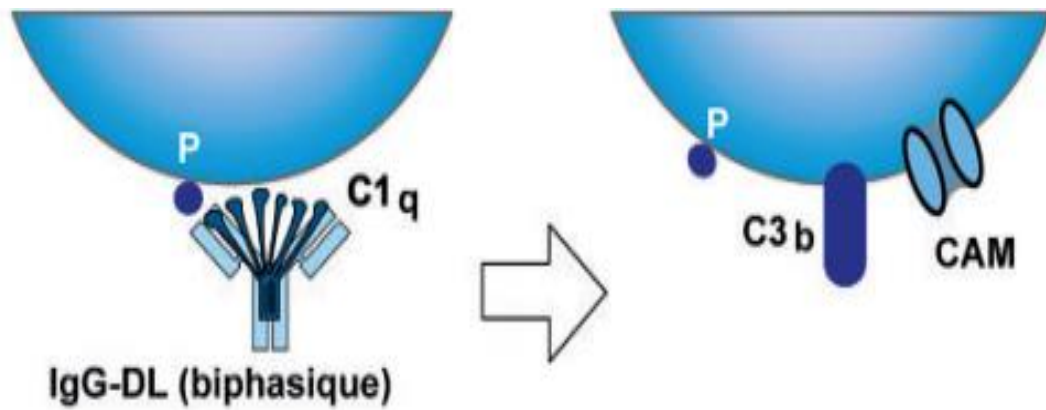


Figure 5 : Mécanisme d'action de l'IgG de DL : interaction avec l'Ag P à la surface des GR, permettant la fixation du complément à froid, puis la lyse des GR lorsque le milieu est ramené à 37 °C par activation du CAM [41].

II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

A. Prévalence et incidence

Bien que l'AHAI soit la principale cause d'hémolyse extra-corporelle acquise chez l'enfant, elle reste un événement rare comparativement à d'autres maladies auto-immunes [45].

Ce type d'anémie affecte annuellement 1 à 3 personnes par 100 000 dans la population générale. Sa prévalence est de 17/100 000 [29,34–36].

Dans la population pédiatrique, l'AHAI diffère de la forme adulte avec une incidence annuelle estimée à 0,2 par 100 000 chez les sujets de moins de 20 ans [46,47].

B. Age et sexe

L'AHAI peut survenir à tout âge, de la petite enfance jusqu'à l'adolescence, avec une incidence maximale à moins de 5 ans, avec une discrète prédominance féminine [45,48–51].

Dans notre série, l'âge médian des patients est de 8 ans et demi avec des extrêmes de 3 ans et 14 ans et une prédominance féminine.

C. Facteurs étiologiques

L'AHAI se présente généralement comme une cytopénie immunologique isolée, mais peut parfois être associée, de façon concomitante ou séquentielle, à la thrombopénie immunologique (PTI) et/ou à la neutropénie auto-immune dans le cadre du syndrome d'Evans [52].

Chez les quatre enfants de notre étude, l'AHAI a été isolée sans aucune autre cytopénie associée.

Dans la plupart des cas, l'AHAI est secondaire aux infections et aux maladies immunologiques ou malignes, alors que, dans environ 40% des cas chez l'enfant, l'AHAI est idiopathique ou primitive [45].

D. Fréquence des types d'AHAI

Les AHAI à AAc chauds représentent la majeure partie des AHAI de l'enfant (90% des cas) et sont généralement causées par les Ac de type IgG, rarement les Ac peuvent être de type IgM ou IgA [53].

L'AHAI à Ac froid est beaucoup moins commune chez l'enfant que l'AHAI à Ac chaud et elle est généralement causée par des anticorps de type IgM qui détruisent les érythrocytes lorsqu'ils sont exposés à des températures basses [46].

L'hémoglobinurie paroxystique à frigore (HPF) est un sous-type très rare chez l'adulte. Elle est vue presque exclusivement chez l'enfant et elle représente environ 32% des cas d'AHAI [50,54].

III. ETUDE CLINIQUE

A. Diagnostic positif

1. Symptômes révélateurs

Les manifestations cliniques révélatrices sont initialement peu spécifiques chez le jeune enfant : vomissements, douleurs abdominales, fièvre, « enfant grognon », difficultés d'alimentation [55].

Le spectre d'expression clinique des AHAI est caractérisé par une grande variabilité allant de l'hémolyse chronique bien compensée, avec anémie légère peu ou asymptomatique (surtout reliée à une hémolyse intra-tissulaire) à la crise hémolytique aiguë potentiellement mortelle (surtout reliée à une hémolyse intravasculaire) :

- **Présentation aiguë et brutale** : fièvre, frissons, douleurs lombaires, modifications de la coloration des urines « rouge porto, coca-cola », IRA, syndrome anémique marqué (pâleur, tachycardie, dyspnée d'effort, sensations vertigineuses) et secondairement ictère.
- **Symptômes d'apparition plus progressive** : signes fonctionnels de l'anémie (fatigue, faiblesse, pâleur, palpitations, intolérance à l'effort), subictère conjonctival, SMG modérée qui témoigne de l'ancienneté de l'hémolyse.

Le mode d'installation est le plus souvent aigu et brutal et des signes de gravité peuvent être d'emblée présents : état choc, coma, IRA, hépatite cholestatique avec sludge vésiculaire. La défaillance cardiaque est rare chez l'enfant [56].

En cas d'AHAI-F, l'anémie est moins sévère, et le tableau clinique peut associer une acrocyanose touchant les doigts, orteils, lobes des oreilles, bout du nez, très rarement des nécroses des extrémités.

Le syndrome anémique a été le motif de consultation noté dans les quatre cas de notre étude. Parmi eux, deux patients ont présenté un tableau d'hémolyse aiguë avec hémoglobinurie, associée à des troubles digestifs non spécifiques à type de vomissements et de douleurs abdominales.

2. Examen clinique

2.1. Données de l'anamnèse

L'origine ethnique, l'anamnèse familiale et l'âge de survenue permettent d'orienter le diagnostic dès l'interrogatoire, vers une cause constitutionnelle d'origine génétique : hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie,...), déficit enzymatique du GR (G6PD, pyruvate kinase), maladie de la membrane érythrocytaire (sphérocytose héréditaire de Minkowski Chauffard, elliptocytose, stomatocytose...) [55].

L'AHAI est la première cause d'anémie hémolytique aiguë acquise de l'enfant dont l'âge médian de survenue est de 4 ans [55].

Les données de l'anamnèse peuvent donc aider à élaborer le raisonnement diagnostique :

- Age et sexe : la majorité des AH constitutionnelles sont découvertes avant 1 an.
- Origine géographique : hémoglobinopathies.
- ATCD familiaux : consanguinité, fratrie, anomalie ou pathologie familiale connue ; dans près de 20% des cas, une consanguinité ou des antécédents familiaux dysimmunitaires sont associés [55].
- ATCD personnels : ictère néonatal prolongé, prématurité, épisode infectieux récent ou actuel, prise médicamenteuse ou de toxique, déficit immunitaire.

Dans notre série, ont été notés :

- Consanguinité parentale du 1^{er} degré dans un cas.
- ATCD d'un épisode infectieux récent (rhinopharyngite) dans un cas.
- Probable syndrome hémolytique et urémique traité avec bonne évolution, trois ans avant le développement de l'AHAI dans un cas.

2.2. Examen physique

Les manifestations en rapport avec l'anémie dominant habituellement la symptomatologie et l'examen physique note essentiellement :

- La pâleur : généralisée, cutanée et muqueuse, surtout nette au niveau de la région unguéale et au niveau des conjonctives.

- La tachycardie avec souffle systolique fonctionnel : l'adaptation cardiovasculaire à l'anémie, particulièrement remarquable chez le petit enfant, conduit souvent à sous-estimer l'intensité de l'anémie [57].

- Parfois, l'ictère cutanéomuqueux prédomine, voire la modification de coloration des urines (coca-cola, acajou, porto) témoignant de l'hémolyse intravasculaire.

- La splénomégalie peut être notée, témoignant l'ancienneté de l'hémolyse. Quand le tableau clinique comprend une splénomégalie massive ou une lymph-adénopathie, un trouble lymphoprolifératif sous-jacent devrait être considéré [58].

Dans notre étude, le syndrome anémique ayant dominé le tableau clinique, a été fait essentiellement d'une pâleur cutanéomuqueuse très marquée, d'une tachycardie et d'une asthénie intense avec intolérance aux efforts. La triade hémolytique complète (pâleur, splénomégalie et ictère) a été notée chez une seule patiente. Trois patients ont présenté un subictère conjonctival.

B. Diagnostic différentiel

Dans sa présentation clinique, une AHAI ne se distingue pas des autres anémies hémolytiques aiguës ou des crises aiguës d'anémies hémolytiques chroniques [42].

Le diagnostic différentiel d'une AHAI se résume aux autres causes d'hémolyse constitutionnelles (anomalies de membrane, hémoglobinopathies, déficits enzymatiques) ou acquises. La présence de sphérocytes sur le frottis sanguin est fréquente dans l'AHAI mais devra faire exclure si le TDA est négatif le diagnostic de microsphérocytose héréditaire (MSH) [55].

Le principal diagnostic différentiel du syndrome d'Evans (SE) est la microangiopathie thrombotique (MAT) et en particulier le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) auto-immun (activité ADAMTS13 < 5%).

En présence d'une anémie hémolytique avec thrombopénie, la présence de schizocytes en nombre important (> 5%) sur le frottis sanguin est clairement en faveur du diagnostic de MAT [55].

IV. ETUDE PARACLINIQUE

Outre une anamnèse détaillée et un examen clinique approfondi, les examens paracliniques ont une importance primordiale dans le diagnostic de l'AHAI. Le diagnostic de laboratoire se fonde essentiellement sur les signes biochimiques d'hémolyse et sur la détection d'auto-anticorps dirigés contre les érythrocytes par des méthodes immuno-hématologiques [42].

A. Hémogramme et compte des réticulocytes

Les valeurs de l'hémoglobine sont très variables, volontiers inférieures à 7 g/dl et pouvant aller jusqu'à 4 g/dl dans les cas sévères [44,56]. Le VGM est, dans la plupart des cas, élevé reflétant l'hyperstimulation médullaire dont témoigne l'hyper-réticulocytose et parfois une érythroblastose sanguine, voire une myélémie [44].

Toutefois, une réticulocytopénie est observée au cours de la phase aiguë de l'AHAI, en cas de déficit en fer, de destruction des précurseurs érythroïdes par les AAc, d'infiltration de la moelle osseuse, de l'aplasie médullaire, d'infection par le parvovirus B19 ou en cas d'une érythropoïèse inefficace (carence en folates). La réticulocytopénie au stade initial a été rapporté dans des cohortes pédiatriques avec une fréquence variant de 7,4 à 39 % [45,49,55,57,59,60].

Une thrombopénie et/ou une neutropénie d'intensité variable peuvent s'observer en cas de syndrome d'Evans.

Au moment du diagnostic, le taux moyen d'Hb chez les patients de notre étude a été de 3,5 g/dl (extrêmes : 2,6 et 4,4 g/dl). L'anémie a été macrocytaire régénérative dans trois cas et

normocytaire arégénérative dans le cas restant. Les anomalies des autres lignées hématopoïétiques, notamment la thrombopénie et la neutropénie n'ont pas été notées.

B. Examen des hématies sur lame (= frottis sanguin)

L'élaboration du frottis sanguin est une étape capitale au diagnostic. Il fournit des informations qualitatives non visibles sur l'automate, et constitue un examen fondamental à réaliser en urgence devant toute hémolyse quelle qu'en soit la cause présumée. Dans le cadre d'une suspicion d'AHAI, il fournit des éléments importants puisqu'il permet d'éliminer un certain nombre d'anémies hémolytiques corpusculaires ou extra-corpusculaires [36].

Au cours des AHAI, le frottis sanguin périphérique montre habituellement une poïkilocytose et une anisocytose modérées, une polychromasie et, dans l'hémolyse à anticorps chauds, un nombre variable de sphérocytes. Occasionnellement, des GR nucléés et une rare érythrophagocytose par les macrophages et les neutrophiles sont observés. Des érythroblastes circulants ainsi qu'une discrète myélémie peuvent être retrouvés [61].

La constatation d'une microsphérocytose qui témoigne d'une phagocytose incomplète des hématies sensibilisées par les AAc par les macrophages spléniques est fréquente et s'observe dans 30 à 40% des AHAI. Elle se distingue de celle constatée au cours de la microsphérocytose héréditaire (MSH) par le fait que la perte de surface membranaire, constatée dès le stade de réticulocyte dans la MSH, ne concerne que les GR matures au cours de l'AHAI. Elle s'observe plus avec les AHAI-C qu'avec les AHAI-F [62,63].

Les AHAI-F sont par ailleurs fréquemment associées, voire révélées, par l'auto-agglutination des hématies, visible sur le frottis à température ambiante. Le fait que l'agglutination disparaisse après réchauffement du prélèvement sanguin à 37 °C est hautement évocateur de la présence d'agglutinines froides. Cette auto-agglutination peut être aussi observée dans les AHAI-C mais à une faible fréquence [29,64].

La présence de schizocytes, surtout en présence d'une thrombopénie associée, traduisant une hémolyse mécanique, doit faire suspecter en priorité un PTT qui nécessite une prise en charge urgente selon des modalités thérapeutiques différentes de celles de l'AHAI.

D'autres causes d'anémie hémolytique constitutionnelle (pathologie de membrane, hémoglobinopathie, déficit en G6PD...) ou acquise (accès palustre...) peuvent être suspectées ou confirmées par les données du frottis sanguin et permettre d'infirmer le diagnostic d'AHAI [55].

Dans notre étude, on a noté la présence de quelques sphérocytes au frottis sanguin d'un patient et une aniso-poïkilocytose chez un autre.

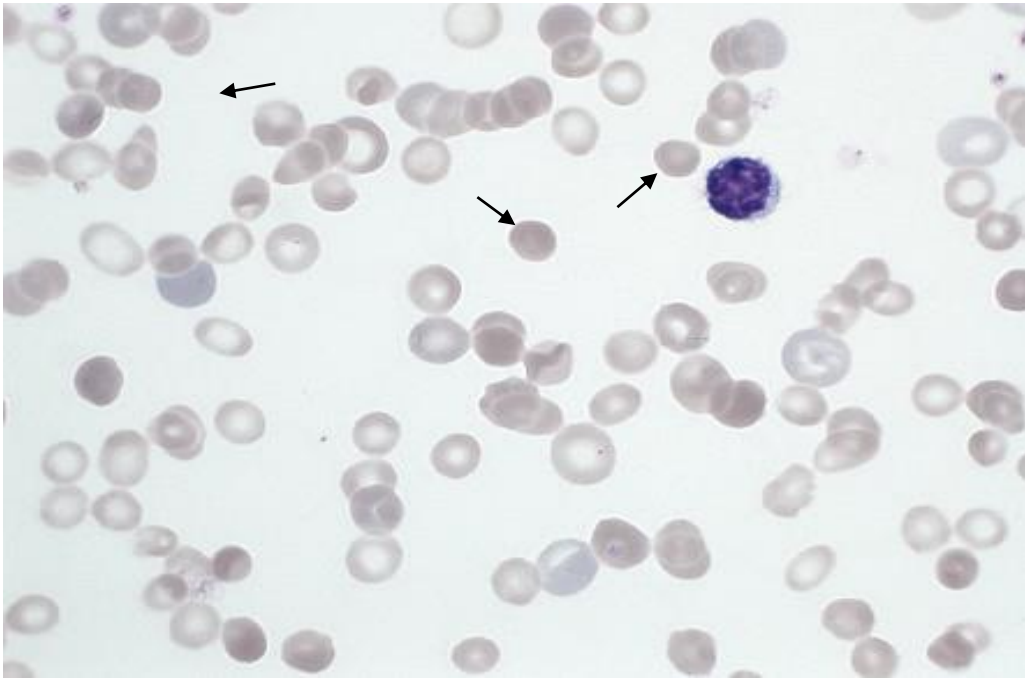


Figure 6 : Frottis de sang périphérique avec microsphérocytes :

Dans l'AHAI, le frottis montre souvent des microsphérocytes (flèches). Il s'agit d'érythrocytes chargés d'auto-anticorps qui ont perdu une partie de leur membrane, et donc leur forme biconcave, lors du passage dans la rate [42].

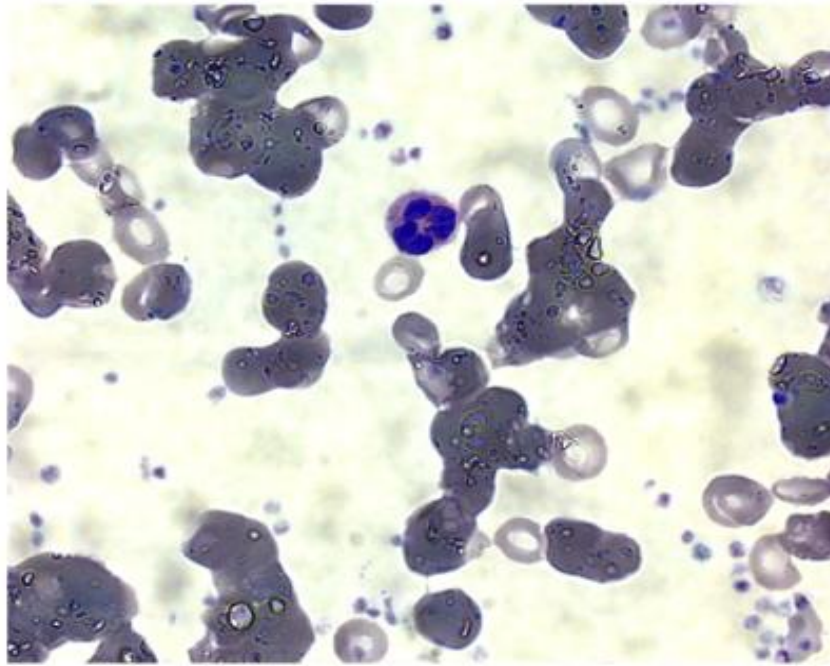


Figure 7 : Agglutination sur frottis lors d'une AHAI à AAc froids [65].

C. Stigmates de l'hémolyse

La recherche de stigmates d'hémolyse est indispensable dans la mesure où elle permet d'évaluer la signification clinico-biologique d'un TDA positif [66].

L'haptoglobulinémie est extrêmement sensible pour la détection d'une hémolyse. Ainsi, la baisse de l'haptoglobine, qui reste le marqueur le plus sensible d'hémolyse présente une sensibilité d'environ 95 % [29]. Dans notre expérience, les quatre patients avaient une haptoglobulinémie effondrée $< 0,08$ g/l (normale $> 0,8$ g/L). L'interprétation doit toujours tenir compte de l'existence ou non d'un syndrome inflammatoire biologique ou d'une insuffisance hépatique associés [44].

Le dosage de la lactico-déshydrogénase (LDH) peut être utilisé comme marqueur quantitatif d'hémolyse au cours du suivi des AHAI, en particulier si le taux initial est élevé (témoignant alors d'une participation intravasculaire de l'hémolyse lorsqu'elle dépasse trois fois la valeur normale), mais il peut être normal [44]. Dans notre expérience, ces dosages ont été élevés chez les quatre enfants avec des valeurs entre 1040 UI/l et 2264 UI/l.

L'hyperbilirubinémie libre est habituelle mais, curieusement, non constante [57]. Ainsi elle a été constatée chez tous les enfants de notre étude avec des taux entre 21,7mg/l et 42,3mg/l.

Dans le cas d'hémolyse intravasculaire, on observe la présence d'hémoglobine libre plasmatique (plasma rose) et l'examen urinaire montre une hémoglobinurie (présence d'hémoglobine à la bandelette réactive, sans hématie intacte en cytologie) puis une hémosidérinurie qui peut être détectée environ une semaine après l'épisode hémolytique [29,57].

D. Myélogramme

La réalisation du myélogramme et de la biopsie ostéo-médullaire n'est justifiée qu'en cas d'arguments en faveur d'une hémopathie lymphoïde sous-jacente ou d'anomalies constatées à l'hémogramme (neutropénie, myélémie, réticulocytopenie) [29].

Le myélogramme met en évidence une hyperplasie de la lignée érythroblastique. Néanmoins, il est possible d'observer une érythroblastopénie [67].

Chez la patiente de notre étude, qui a présenté une anémie arégénérative, le myélogramme a été réalisé montrant une moelle osseuse érythroblastique avec une discrète dysmyélopoïèse multilignée.

E. Confirmation du caractère auto-immun de l'anémie

En plus des preuves cliniques et biologiques de l'hémolyse, la détection d'AAc anti-érythrocytaires est l'élément central du diagnostic immuno-hématologique de l'AHAI.

L'implication d'un mécanisme immunologique repose sur la positivité du test direct à l'antiglobuline (TDA), encore communément appelé test de Coombs direct (TCD), pierre angulaire du diagnostic de l'AHAI. Décrit par Coombs en 1945, il permet de mettre en évidence la présence d'Ac dirigés contre les GR qu'ils soient fixés sur la surface érythrocytaire (test de Coombs direct) ou circulants (test de Coombs indirect) [68].

1. Test direct à l'antiglobuline (TDA)

1.1. Principe

Le TDA fait obligatoirement partie de l'expertise d'une anémie par hémolyse. C'est un test d'agglutination artificielle qui met en évidence, grâce à une antiglobuline humaine, la sensibilisation *in vivo* des GR par des immunoglobulines (Ig) G, M, A et/ou des fractions du complément (C3d), traduction du conflit immunologique en cause. En effet, l'antiglobuline humaine entraîne la formation de ponts et l'agglutination des GR sensibilisés [69,70].

Il est recommandé de toujours commencer par une antiglobuline (AG) polyspécifique ayant une activité anti-IgG et anti-C3d puis compléter par des antiglobulines spécifiques (anti-IgG, anti-C3d, anti-IgA, anti-IgM). Il faut souligner que la présence d'IgM à la surface des hématies ne peut, en règle générale, pas être démontrée de façon directe, les IgM étant le plus souvent spontanément éluées de la surface des GR [59,66,71,72].

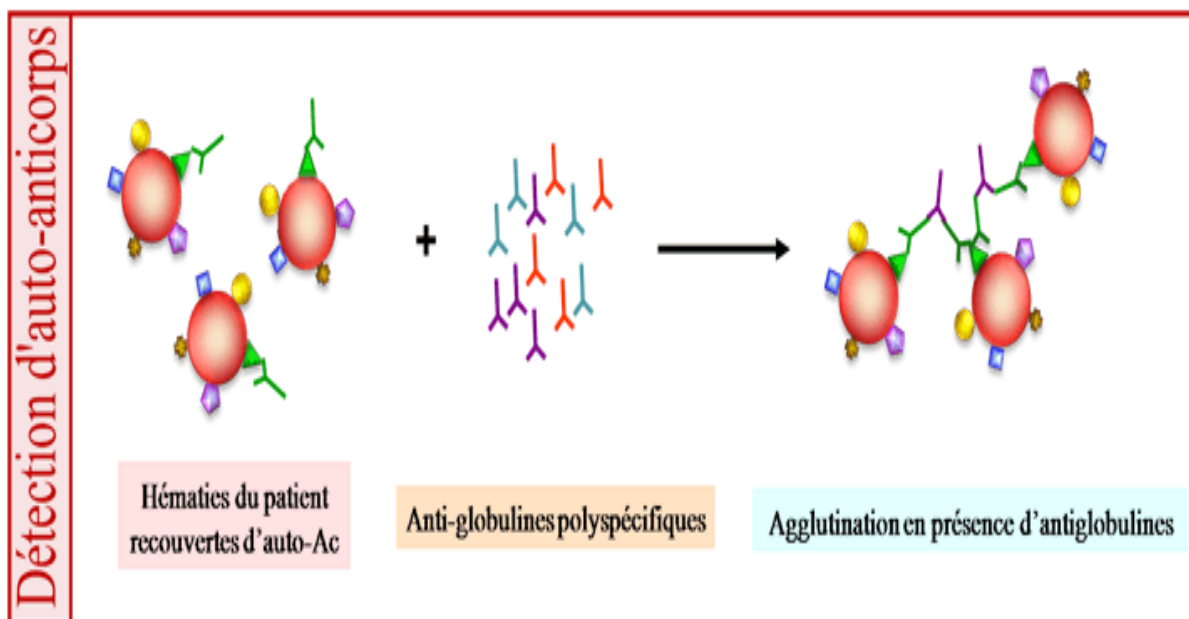


Figure 8 : TDA à l'aide d'AG polyspécifique : le principe consiste à utiliser des anticorps dirigés contre le fragment Fc des Ig humaines (obtenus par immunisation de lapins) [73].

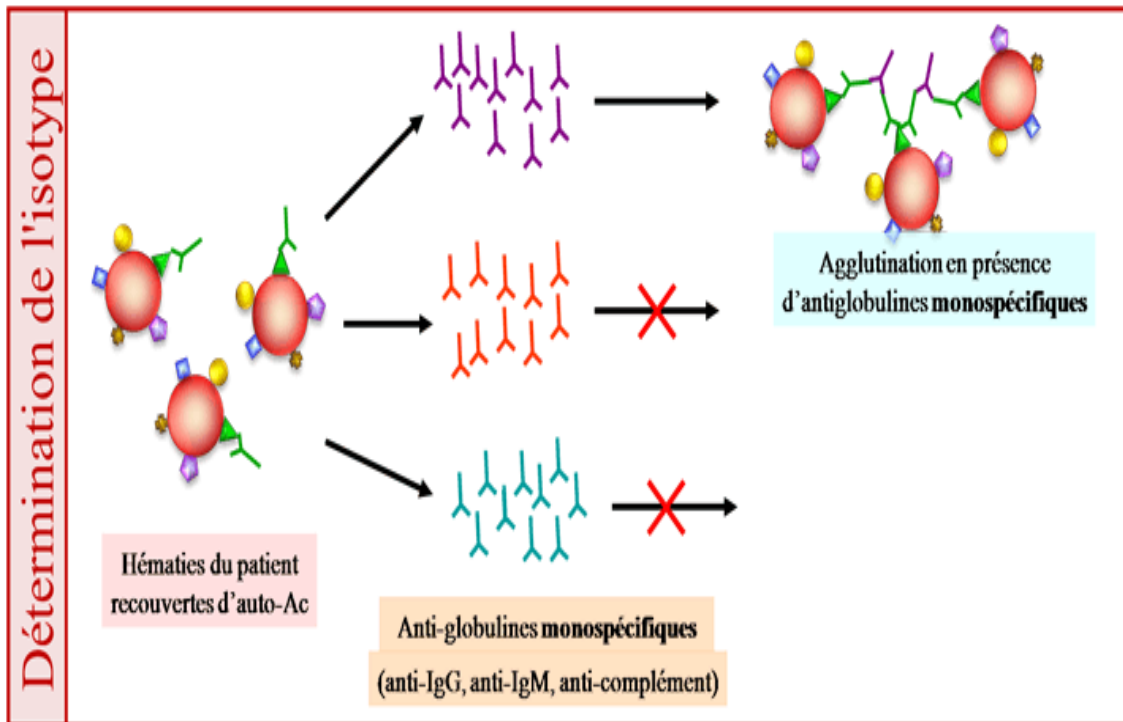


Figure 9 : Détermination de l'isotype à l'aide d'AG monospécifique [73].

1.2. Techniques

Actuellement, la technique classique en tube est le plus souvent remplacée par une technique en microfiltration à l'aide d'une batterie de gels contenant chacun un Ac monoclonal spécifique. Ces progrès ont haussé la sensibilité du TDA puisqu'ils permettent de détecter jusqu'à 100 à 150 Ig et/ou fractions du complément fixées par hématie, au lieu de 500 par la technique en tube [66,74].

Il est également possible d'identifier la sous classe de l'IgG par des procédés de microfiltration. Ceci peut apporter une valeur de gravité puisque la présence d'IgG3 a été corrélée à une hémolyse sévère en raison de sa capacité à activer le complément. Effectuées entre-temps par des systèmes entièrement automatisés, ces techniques sont basées sur la détection ou non d'une agglutination [33,59].

1.2.1. Technique saline en tube

Afin de garantir les résultats des analyses, il est indispensable de réaliser un témoin réactif. Ce témoin réactif est composé des mêmes constituants que les autres réactifs (anti-IgG et anti-C3d) sauf les anticorps spécifiques. Toute positivité de ce témoin ne permet pas la validation des analyses [75].

Le seuil de positivité est d'au moins 500 molécules d'Ac à la surface du GR.

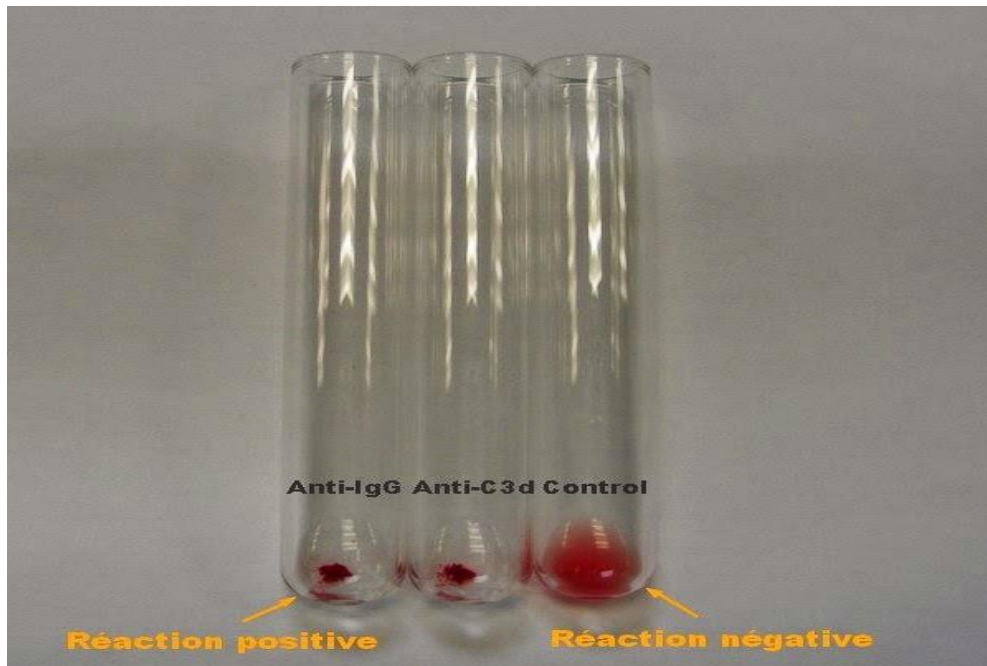


Figure 10 : Test direct à l'antiglobuline : la technique en tube [75].

1.2.2. Technique par microfiltration en gel

C'est la technique de choix qui a remplacé la technique en tube [76,77]. En effet, la technique de filtration évite les lavages trop agressifs pouvant éluer les autoanticorps de faible affinité [78].

Cette technique nécessite l'utilisation d'une cassette constituée d'une micro-cupule surmontant une colonne de filtration. Cette colonne de filtration contient des microbilles ou du gel et de l'antiglobuline (soit IgG, soit C3d) [75].

Après avoir mis les GR du patient dans la cupule, la cassette est centrifugée. Lors de cette centrifugation, les GR sont dirigés au fond de la colonne de filtration. Pendant cette phase de migration, l'antiglobuline va se fixer sur les hématies sensibilisées. Les hématies ayant fixé l'antiglobuline seront bloquées par les billes ou le gel. Elles ne vont donc pas atteindre le fond de la colonne. Ces cassettes possèdent également un témoin réactif (contrôle) qui doit être négatif pour pouvoir interpréter les résultats [75].



Figure 11 : illustration des cartes de gel : un exemple d'anémie hémolytique auto-immune avec un revêtement par des IgG et des IgA [78].

1.3. Interprétation

L'interprétation des résultats du TDA n'est pas toujours aisée. Le plus difficile est de rattacher un TDA positif à un contexte pathologique. Dans ce sens, un TDA positif isolément n'a pas de valeur pathologique propre en l'absence de stigmates clinico-biologiques d'hémolyse. De même, une hémolyse d'origine immunologique plus ou moins importante peut être associée à un TDA négatif [66].

Un TDA positif de type IgG ou IgG + C3d reflète le plus souvent un AAc chaud. La positivité de type C3d isolée traduit habituellement un AAc froid de type IgM. Dans les AHAI mixtes, le TDA est de type IgG + C3d [29,68].

Si le test détecte des AAc de type IgG sans C3c ni C3d, il s'agit d'un AAc de type IgG qui n'active pas le complément. Si, par contre, le test détecte en plus le C3c et/ou le C3d, il s'agit d'un AAc qui active le complément. Les deux situations sont typiques des auto-anticorps de type «chaud» [42].

La présence d'un TDA à complément seul peut suggérer que l'hémolyse est le résultat de la présence d'une agglutinine froide type IgM mal décelé à 37°C, ou une IgG de Donath-Landsteiner de faible densité. Une recherche spécifique et un titrage des agglutinines froides doivent donc être réalisés [61,79].

Lorsque le test est négatif en IgG et C3d, et en présence d'une hémolyse inexplicquée, un TDA par la technique en microfiltration et avec une antiglobuline anti-IgA doit systématiquement être demandé [66].

Les résultats du TDA des enfants inclus dans notre étude ont été en faveur d'AAc chaud de type IgG4 dans un cas, et de type IgG+C3d dans un autre cas, et dans les deux cas restants, le type de l'AAc n'a pas été déterminé.

Dans les anémies hémolytiques à TDA positif autres que l'AHAI, on retrouve les allo-immunisations post-transfusionnelles et la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). Dans ces cas, l'Ac est monospécifique et dirigé contre un Ag absent de la surface des GR du malade. Ainsi dans un contexte de transfusion récente (< 4 mois), l'implication d'un allo-Ac doit être envisagée avant celle d'un AAc [80].

1.4. Sensibilité et limites [44]

Bien que ce test soit hautement sensible (sensibilité 95 %) pour le diagnostic d'AHAI, il n'est pas d'une très bonne spécificité puisque sa valeur prédictive positive (en faveur du mécanisme immunologique de l'anémie) est de 83 % chez un patient ayant une anémie hémolytique [34]. En outre, un TDA positif isolément n'a pas de valeur pathologique propre en l'absence d'hémolyse associée [64].

➤ Faux positifs [64]:

- La positivité du TDA peut s'observer en dehors d'une hémolyse auto-immune,

particulièrement après transfusion sanguine, à la suite d'administration de produits thérapeutiques d'origine humaine (Ig IV) ou animale (sérum anti lymphocytaire)

- Adsorption non spécifique d'Ig sur les hématies pouvant se voir dans divers circonstances telles hypergammaglobulinémie polyclonale, autres maladies auto-immunes,...

- Anémie hémolytique de mécanisme immunologique induite par un médicament.

➤ Faux négatifs :

Un TDA négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'AHAI, car il peut être négatif dans d'authentiques AHAI (5%). En effet, ceci peut être dû à :

- des problèmes techniques : mauvaise qualité ou oubli d'ajout de l'antiglobuline, inhibition de l'antiglobuline par son adsorption sur les immunoglobulines résiduelles ou les protéines plasmatiques en cas de lavage insuffisant des globules rouges, retard de l'ajout de l'antiglobuline après lavage des globules rouges, agitation intempestive du culot des hématies lors de la lecture des réactions, concentration inappropriée de la suspension des globules rouges [68,81] ;

- une quantité trop faible d'autoanticorps à la surface des hématies en deçà du seuil de sensibilité (<200/hématie) [82,83] ;

- Une faible affinité de l'auto-anticorps qui est éliminé lors des lavages des hématies. Pour réduire l'élution des autoanticorps, il a été recommandé de faire des lavages à froids (+4°C) avec une solution isotonique ou à basse force ionique et en utilisant une centrifugeuse réfrigérée [49,84–86].

- AHAI à autoanticorps chauds de type IgA : cette entité est rare (0,2 % des AHAI) mais représente 14 % des AHAI à TDA négatif. Le test doit donc être refait à l'aide d'une antiglobuline humaine anti-IgA [29,44,87–90].

Par ailleurs, le diagnostic d'AHAI à TDA négatif *stricto sensu* ne peut être retenu qu'après avoir exclu les autres causes d'anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises et devra être remis en question en l'absence de réponse à une corticothérapie « d'épreuve » [34,91].

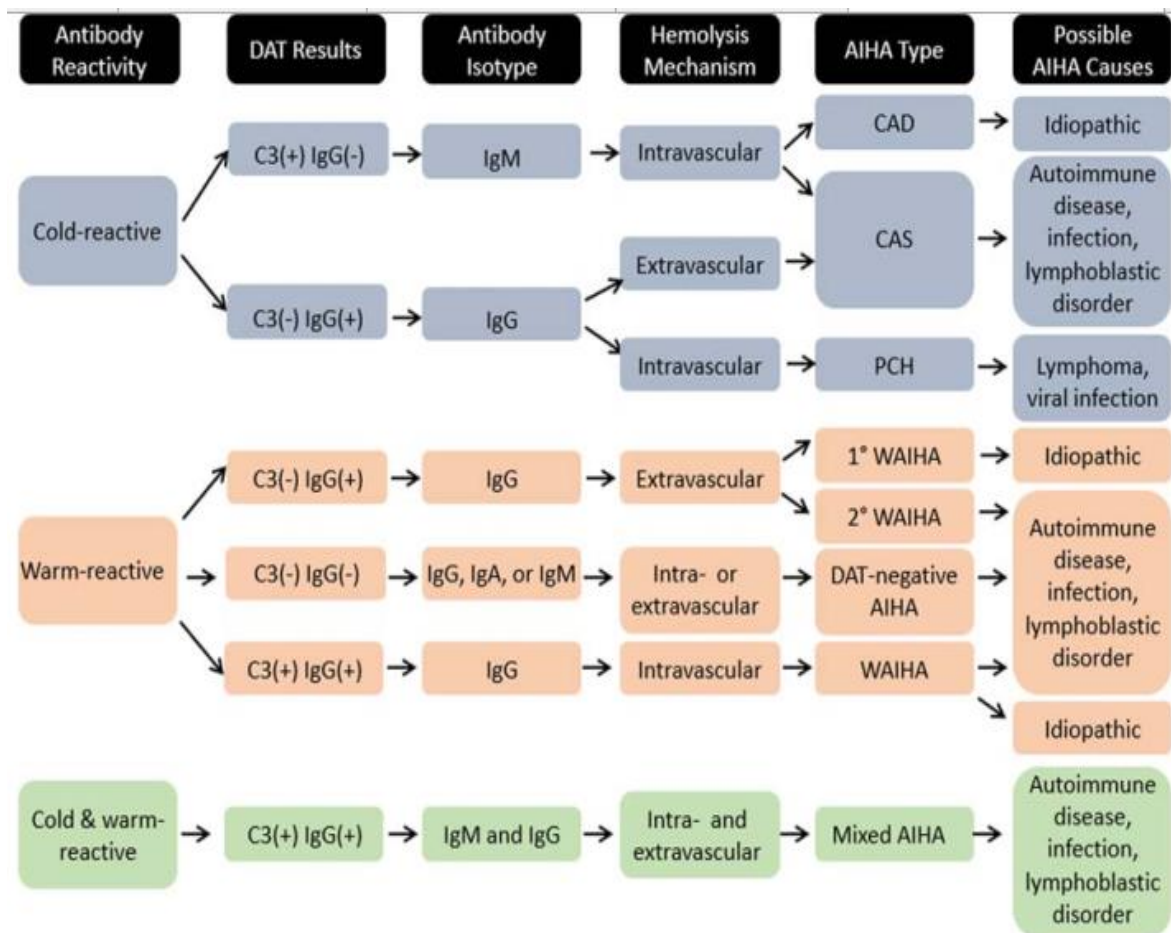


Figure 12 : Formes clinico-biologiques d'anémie hémolytique auto-immune [40].

2. Test d'éluion directe

Le test d'éluion n'est pas indispensable au diagnostic en pratique courante. Il permet d'étudier la spécificité de l'Ac vis à vis des Ag des groupes sanguins.

Consiste à l'éluion des Ac fixés sur les hématies du patient par différents procédés physico-chimiques (chaleur à 56°C, éther, modification du pH...), et leur incubation avec un panel d'hématies tests de phénotypes connus.

Cela est parfois nécessaire pour distinguer entre les auto et les allo-anticorps en situation pré- et post-transfusionnelle [78].

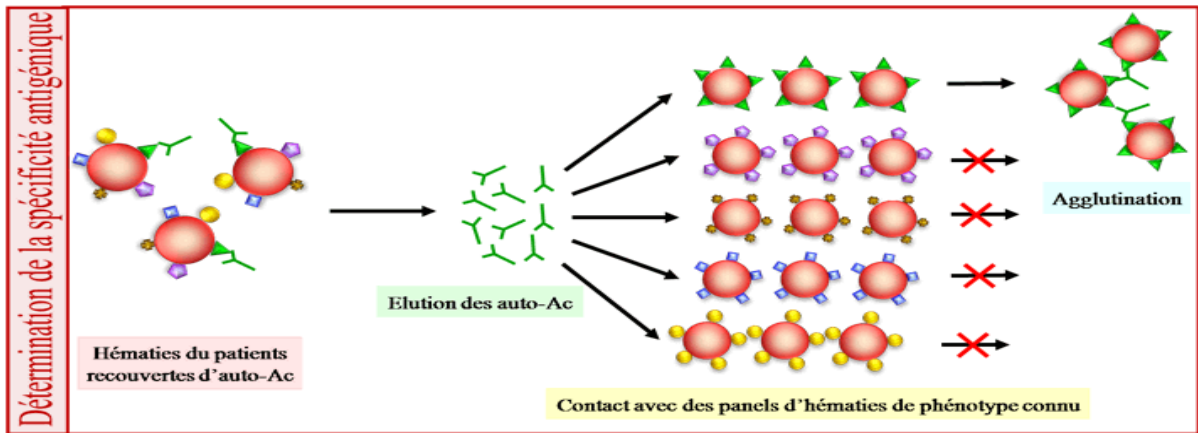


Figure 13 : Principe du test d'éluion direct [73].

3. Test indirect à l'antiglobuline (TIA)

Le TIA recherche les Ac anti-érythrocytaires présents dans le sérum du patient. Le sérum du malade est mis en contact avec des hématies tests ou d'un panel connu, puis les hématies sont lavées et mises en contact avec une antiglobuline : l'agglutination suggère la présence d'Ac [75].

Il est opportun de réaliser un témoin autologue en testant le sérum du patient vis-à-vis de ses propres hématies dans les mêmes conditions techniques de la RAI. Sa positivité atteste de la nature auto-immune de la pan-agglutination en l'absence d'un épisode transfusionnel récent [66].

Test de Coombs indirect / Test indirect à l'antiglobuline

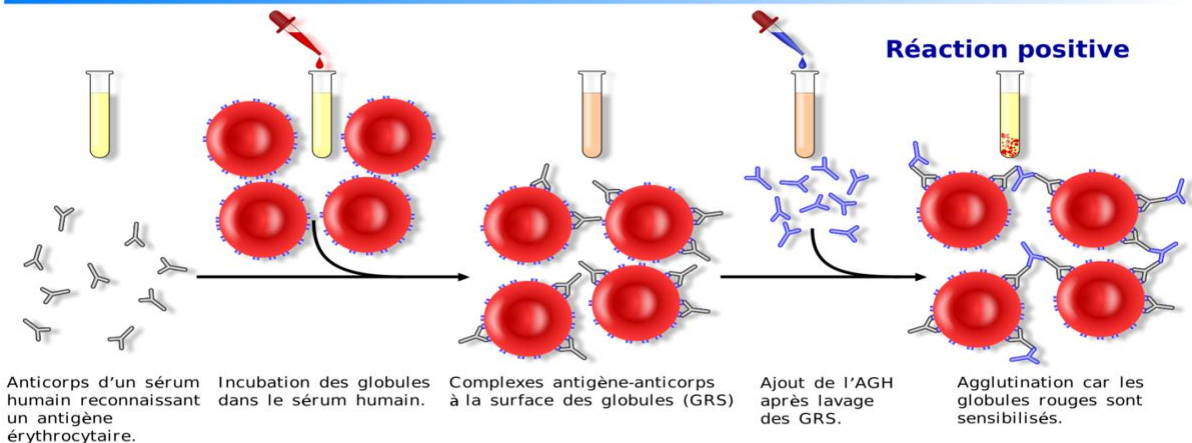


Figure 14 : Principe du test indirect à l'antiglobuline [92].

4. Cytométrie en flux

Le recours à cette technique, réputée plus sensible, peut résoudre certaines difficultés par la mise en évidence des IgG ou du complément à la surface des hématies. A titre indicatif, la sensibilité de cette technique a été estimée à 30-50 molécules d'Ig/hématie [93,94].

5. Monocyte monolayer assay

Dans ce test très sensible, mais de mise en œuvre délicate, il est nécessaire de purifier les monocytes d'un donneur sain et de les mettre en présence des GR du patient [95]. En fin de test, on compte le nombre de monocytes ayant phagocyté des globules rouges en comparaison avec des globules rouges témoins non sensibilisés [78].

6. Mitogen stimulated DAT (MS-TDA)

Présenté par Barcellini et al. en 2010, ce test consiste à stimuler le sang total du patient avec des mitogènes T et B pour augmenter la sensibilisation des GR par les AAc produits par les lymphocytes B du patient et à pratiquer ensuite un TDA quantitatif [96].

7. Test de Donath-Landsteiner

Ce test permet de mettre en évidence la présence d'hémolysine de Donath-Landsteiner en exploitant sa propriété biphasique. Un TDA de type complément associé à un syndrome hémolytique sévère chez un enfant ou un adulte jeune doit faire évoquer l'hémoglobinurie paroxystique à frigore et faire pratiquer le test de Donath-Landsteiner [49,97].

Dans une première étape, on incube le sérum du patient avec des hématies-tests O papainées P1 P2 à +4°C, température optimale à la fixation de l'Ac IgG sur sa cible antigénique, classiquement l'antigène P. La seconde étape consiste à réchauffer le mélange réactionnel à + 37°C, qui permet de fixer le complément et de déclencher l'hémolyse. Ce test peut poser de nombreuses difficultés techniques et donner lieu à des faux négatifs [90].

F. Examens complémentaires et investigations étiologiques

Au-delà de la distinction entre AHAI-C et AHAI-F, qui est une étape essentielle de la procédure du diagnostic, les AHAI sont également classées comme primitive (idiopathique) ou secondaire selon la présence ou l'absence d'une maladie sous-jacente ou d'une condition favorisant la dysrégulation immunitaire [50]. Par conséquent, un examen minimal doit être effectué au moment du diagnostic chez chaque patient afin de rechercher une maladie sous-jacente.

La SMG et les ADP sont souvent retrouvées chez les enfants atteints de cytopénies idiopathiques auto-immunes, ce qui rend difficile à utiliser ces résultats pour déterminer quels patients devraient subir des investigations étiologiques plus approfondies. Néanmoins, il est recommandé de réaliser une ponction-biopsie de moelle osseuse chez les patients atteints d'une cytopénie chronique associée à des ADP ou à une SMG. En outre, l'imagerie thoracique à la recherche d'une masse médiastinale, ainsi que la biopsie ganglionnaire peuvent être indiquées [46].

Le Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE) a établi des recommandations quant aux examens complémentaires à réaliser chez l'enfant après le diagnostic d'une AHAI. Les examens recommandés sont axés sur le contexte auto-immun et infectieux, et comportent :

- un bilan d'hémostase (recherche d'Ac anti-phospholipides) ;
- un dosage pondéral des IgG, IgA et IgM ;
- un immuno-phénotypage lymphocytaire T ,B et NK ;
- un phénotypage érythrocytaire ;
- une recherche d'Ac anti-nucléaire (AAN);
- une exploration du complément C3, C4 et CH50 ;
- une radiographie thoracique ;
- une échographie abdominale (recherche de syndrome tumoral) ;

- la recherche d'infections par Mycoplasme, EBV, parvovirus B19, CMV ou autre virus selon le contexte [45].

Dans le bilan étiologique d'une AHAI, surtout si elle s'accompagne d'épisodes infectieux à répétition, il est de bonne pratique de rechercher un déficit immunitaire constitutionnel [55], justifiant la réalisation d'une électrophorèse des protéines sanguines au diagnostic de la cytopénie [98].

Lorsque la recherche initiale d'une affection sous-jacente est négative, la nécessité de la répéter périodiquement lors du suivi d'une AHAI-C présumée idiopathique n'est pas établie et doit être discutée au cas par cas, notamment en cas de rechute à distance et/ou d'apparition de nouvelles manifestations cliniques (ADP, SMG...) [64].

L'expression du facteur d'activation de la cellule B (B-cell activating factor,BAFF), cytokine de la famille TNF a été observée dans une variété de troubles auto-immuns, entraînant un dysfonctionnement des cellules B et une production excessive d'immunoglobuline.

Une étude récente par Zhao et al a signalé une augmentation des concentrations sériques de ce facteur chez les patients atteints d'AHAI secondaire par rapport aux témoins sains et aux patients atteints d'AHAI idiopathique. Ainsi la concentration de ce facteur était augmentée chez les patients ayant un TDA positif type IgG +C3, comparativement aux témoins sains, alors que les patients avec un TDA positif pour les IgG uniquement, ou pour le C3 uniquement, n'avaient pas une augmentation importante de leurs concentrations sériques de BAFF [99].

V. ETUDE ETIOLOGIQUE

La survenue d'une AHAI nécessite la recherche attentive d'un contexte étiologique ou d'une maladie associée, qui peut apparaître plusieurs mois ou années après le 1^{er} épisode [64].

Le facteur déclenchant peut être une infection non spécifique (rhinopharyngite, pneumopathie, syndrome grippal) ou identifiée (mycoplasme, EBV, CMV, HSV, hépatite virale) ou une vaccination. Son existence ne dispense pas de l'enquête étiologique [100].

Dans l'étude de cohorte d'Aladjidi et al. portant sur 265 cas d'AHAI de l'enfant, celle-ci est idiopathique dans 37 % des cas, d'origine immunologique dans 53 % des cas et post infectieuse dans 10 % des cas. Les AHAI survenant dans le cadre d'une affection maligne (maladie de Hodgkin essentiellement) sont exceptionnelles chez l'enfant [57]. Ainsi le 4^{ème} cas de notre étude a été diagnostiqué atteint d'un lymphome de Hodgkin cinq ans après le 1^{er} épisode d'AHAI.

A. AHAI à AAc « Chauds »

1. Forme primitive ou idiopathique

La forme idiopathique est souvent d'installation insidieuse, bien que chez certains patients, elle peut être brutale, avec une aggravation rapide de l'anémie et de l'ictère, mais rapidement résolutive (négativation du TDA en quelques semaines). En outre, nous pouvons observer une SMG ou une HSMG et les rechutes sont possibles [101,102].

Le syndrome d'Evans (SE) concerne 13 à 73 % des AHAI de l'enfant. La 2^{ème} cytopénie peut apparaître jusqu'à 10 ans après et il s'agit le plus souvent de l'AHAI [45]. Le syndrome d'Evans évolue habituellement de manière chronique avec des poussées entrecoupées de rémission. L'âge médian est de 5,5 à 8 ans avec un sexe ratio égal à 1 [46,103].

Avant d'intituler idiopathique une AHAI, il est nécessaire d'éliminer toutes les causes pouvant conduire à cette maladie [50].

2. Formes secondaires

Alors que de nombreux cas d'AHAI-C sont primaires, les formes secondaires représentent environ 50 % de l'ensemble des AHAI-C pédiatriques [29].

2.1. Maladies auto-immunes

Les maladies systémiques sont susceptibles de s'accompagner d'une cytopénie auto-immune, inaugurale, ou plus tardive; 10 % des lupus pédiatriques seraient associés à une AHAI, 26 à 74 % à un PTI [104].

Parmi les affections auto-immunes incriminées chez l'enfant, on retrouve le lupus érythémateux systémique (20 à 40 % des cas), le syndrome primaire des anti phospholipides, l'hépatite auto-immune, les thyroïdites, le diabète de type I et l'hépatite à cellules géantes [29,45,105]. L'hépatite à cellules géantes est une entité spécifique du nourrisson de moins de 2 ans qui se singularise par sa gravité évolutive (62 % de décès) [106].

Des associations sont également décrites avec un syndrome de Sjögren, une sclérodermie, une dermatomyosite, une colite ulcéreuse, une arthrite juvénile idiopathique, une maladie de Kawasaki [57].

2.2. Déficits immunitaires

Chez l'enfant, les déficits immunitaires primitifs s'associent à une AHAI ou un PTI dans 5 à 10 % des cas [45].

Une AHAI isolée ou s'intégrant dans le cadre d'un SE peut s'associer ou révéler chez l'enfant un déficit immunitaire (DI), soit sous la forme d'un syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS), ou d'un autre déficit immunitaire sous-jacent (DICV, syndrome de Wiskott Aldrich, syndrome IPEX, déficit en CD25, mutations CTLA-4, l'agammaglobulinémie congénitale et le syndrome de déficit immunitaire acquis etc...) [28,55,63].

Un déficit immunitaire doit être suspecté et recherché en particulier dans les cas suivants: formes chroniques et/ou résistantes au traitement, chez l'enfant de moins de 2 ans et/ou en cas de SE, en présence d'une autre maladie auto-immune associée (en particulier une endocrinopathie), ou encore en cas d'hyperplasie des organes lymphoïdes et/ou de manifestations digestives (mutations CTLA4, déficit LRBA etc...) avec ou sans hypogammaglobulinémie [55].

La recherche de consanguinité chez les parents et/ou d'ATCD familiaux de cytopénies auto-immunes chez les apparentés du 1^{er} ou 2^{ème} degré avec la réalisation d'un arbre généalogique est un élément d'orientation essentiel [55].

Il existe de très rares syndromes génétiques associés à une augmentation du risque de cytopénies auto-immunes (délétion 22q11, syndrome de Kabuki) qui seront à évoquer selon le contexte [55].

2.3. Syndrome immunoprolifératif

Normalement, l'interaction du Fas avec son ligand FasL (CD95L) induit l'apoptose ou mort cellulaire programmée [107]. Le syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS) est une maladie rare secondaire à la mutation du gène codant pour le récepteur de mort Fas (CD95), entraînant un défaut d'apoptose lymphocytaire [46].

Ce syndrome se caractérise par :

- Une lymphoprolifération chronique des LT « *T Cell receptor* » (TCR) $\alpha\beta^+$ /CD4-/CD8-, appelés LT « double négatifs » (TDNs) ;
- Un syndrome lymphoprolifératif non malin (SMG, ADP) ;
- Des manifestations auto-immunes ;
- une résistance à l'apoptose in vitro des lymphocytes T et B [107–109].

Les manifestations auto-immunes observées chez ces patients sont dans la majorité des cas hématologiques, essentiellement des anémies hémolytiques et des thrombopénies [107].

2.4. Infections

L'AHAI-C peut être secondaire aux infections chroniques telles que l'hépatite C, la tuberculose, la syphilis et la brucellose. Elle est aussi observée au cours de la mononucléose infectieuse et de la leishmaniose viscérale [28,29,110,111].

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut être responsable d'AHAI au stade d'immunodéficience acquise. Les AAc sont de type chaud ou mixte [112,113].

De même, au cours de l'infection par le CMV chez l'enfant, on peut observer des AHAI-C avec des IgG anti-e et anti-C [114].

2.5. Médicaments

Quel que soit l'âge, s'il s'agit d'un Ac chaud, la possibilité d'une hémolyse immuno-allergique d'origine médicamenteuse doit toujours être considérée, étant donné la possibilité de guérison à l'arrêt du médicament [44].

Les AHAI post-médicamenteuses (AHAI IgG « chauds ») sont rares chez l'enfant, et les trois principaux groupes responsables sont:

- les antibiotiques (42 %) ;
- les anti-inflammatoires (15 %) ;
- les anticancéreux (11 %) [57,115].

Dans la majorité des cas, il s'agit de « drug dependent » Ac (DD-Ac) principalement induits par le céfotétan, la céftriaxone et la pipéracilline. Les DD-Ac ne sont pas d'authentiques AAc puisqu'ils reconnaissent le médicament à la surface du GR. Les « drug independent » Ac (DI-Ac), plus rares que les précédents sont par contre de véritables AAc chauds souvent dirigés contre le système Rhésus [115,116].

Les médicaments responsables de DI-Ac sont la fludarabine et la cladribine qui sont capables d'induire un accident hémolytique dès la première administration [28].

2.6. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Bien que l'allo-immunisation soit au premier plan, l'implication des AAc a été mise en évidence par certains auteurs [20,117].

L'AHAI concerne généralement les cas de greffe de moelle issue d'un donneur non apparenté. Dans la majorité des cas, il s'agit d'AHAI-C à IgG. L'hémolyse survient une à deux semaines après l'opération et dure 5 à 10 j [68].

2.7. Hémoglobinopathies

Les sujets atteints de drépanocytose et de β -thalassémie majeure sont susceptibles de développer des AAc dirigés contre des Ag de grande fréquence [90,118].

Il semblerait que l'auto-immunisation soit étroitement liée à l'allo-immunisation. En effet, les AAc apparaissent en moyenne au bout de 99 mois d'exposition transfusionnelle et sont plus fréquents chez les sujet allo-immunisés. Une étude tunisienne a démontré 44 % d'auto-immunisation chez les β -thalassémiques majeures sujet à des transfusions itératives [80].

Ces AAc étaient capables d'induire des crises hémolytiques et augmentaient les besoins transfusionnels des patients [119].

2.8. Hémopathies malignes

Chez l'enfant, l'AHAI est rarement rencontrée dans les hémopathies [120]. Elle peut être observée dans les leucémies aiguës et le syndrome myélodysplasique [121].

Elle peut survenir au cours des lymphomes non hodgkiniens à un stade avancé et à moindre fréquence au cours des lymphomes hodgkiniens [122].

B. AHAI à AAc « Froids »

Au sein des AHAI à Ac « froids », on décrit deux entités immuno-hématologiques principales :

- Les formes aiguës et transitoires post-infectieuses avec hémolyse par agglutinines froides (AF) ;
- l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (HPF), qui est l'apanage de l'enfant [123].

L'AAc est généralement une IgM à large amplitude thermique, plus rarement une agglutinine IgG ou une hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner [124].

1. Hémolyses par agglutinine froide (AF)

Chez l'enfant, les AHAI avec les AF représentent 15-20% des cas. Contrairement à l'AHAI-F de l'adulte qui est considérée comme un phénomène paranéoplasique chronique, les AHAI-F de l'enfant sont aiguës et transitoires [45].

Le plus souvent post-infectieuses, la principale infection en cause est la pneumonie

atypique causée par *Mycoplasma pneumoniae* chez les adolescents, associée au développement d'anticorps anti-I polyclonaux [29,46,125].

Plus rarement, les hémolyses par AF transitoires peuvent aussi être secondaires à la listériose, à l'endocardite d'Osler, au paludisme, à la leishmaniose, à l'infection par le CMV, le virus coxsackie, l'EBV, le VIH, le virus de la varicelle-zona (VZV), l'influenzavirus, l'adénovirus, le *Treponema pallidum* et l'*Escherichia coli* [28]. Des cas secondaires à la brucellose ont été rapportés [126].

Elles s'expriment cliniquement par une anémie brutale, 10 à 15 jours après l'infection, associée à des signes de cryopathie (une acrocyanose voire même, dans les cas extrêmes par une gangrène), et à un tableau d'hémolyse intravasculaire parfois sévère, et parfois des poussées d'hémoglobinurie déclenchées par le froid [127].

L'AF est décelée dans le sérum étudié à 4 °C, souvent une IgM polyclonale, de spécificité anti I (pneumopathie atypique à Mycoplasme), ou anti-i (MNI) et son titre est en règle peu élevé (entre 1/16^e et 1/64^e) [31].

Le pronostic est bénin et la guérison spontanée.

2. Hémoglobinurie paroxystique « à frigore » (HPF)

Historiquement décrite chez l'adulte au cours d'une syphilis secondaire ou tertiaire, elle est le plus souvent associée à l'infection par Parvovirus dans la population pédiatrique, avec un AAc contre l'antigène P des GR. Des études suggèrent que l'interaction du virus avec l'antigène P au cours de l'infection par le parvovirus modifie l'Ag de telle sorte que la formation d'anticorps anti-P est stimulée causant l'hémolyse [128].

D'autres infections, comme la mononucléose infectieuse ou le mycoplasma pneumonie, ont été moins souvent signalées comme étant associées à l'HPF [40].

Toutefois, l'HPF peut être idiopathique chez l'enfant, mais il n'est cependant pas écarté dans ces cas, que la véritable origine soit une infection qui n'a pas pu être prouvée [129,130].

Elle se manifeste chez l'enfant par une crise hémolytique d'installation souvent rapide, de type intravasculaire avec hémoglobinurie, potentiellement grave et dont le traitement est

purement symptomatique. Précédée pendant quelques jours par des signes infectieux, la crise hémolytique est typiquement mais inconstamment déclenchée par le froid, sans signe de cryopathie (acrosyndrome) [31,35,36].

Malgré la sévérité de l'accès d'hémolyse, l'évolution est spontanément résolutive après 1 à 3 mois.

C. AHAI mixtes

L'AHAI mixte représente moins de 5 % des AHAI chez l'enfant [47]. Dans cette forme, le TDA est positif de type IgG et C3d et l'étude du sérum donne un AAc de type IgG chaude et un AAc de type IgM froide de large amplitude thermique.

L'AHAI mixte évolue généralement de manière chronique avec des crises hémolytiques sévères qui répondent bien aux corticoïdes [131,132]. Il semble que cette entité soit étroitement liée au lupus érythémateux disséminé [133].

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La gestion thérapeutique de l'AHAI variera selon les propriétés de l'AAc, sa capacité à lier le complément et si l'AHAI est associée à une maladie sous-jacente [40].

A. Objectifs thérapeutiques [55]

Les objectifs prioritaires du traitement sont essentiellement :

- L'interruption du processus d'hémolyse le plus rapidement possible,
- La limitation des effets indésirables et/ou les séquelles liées aux traitements.

B. Prise en charge à la phase aiguë

La gravité de l'AHAI à la phase initiale repose sur la brutalité de l'hémolyse, avec ses conséquences hémodynamiques, rénales ou hépatiques, et sur les difficultés transfusionnelles [79].

En fonction des signes de gravité cliniques (âge moins de 2 ans, malaise, choc, trouble de conscience, oligo-anurie) ou biologiques (déglobulisation rapide, réticulopénie, insuffisance rénale), une hospitalisation urgente en milieu spécialisé (réanimation si besoin) est à discuter, afin de corriger l'anémie aiguë, d'initier les traitements spécialisés et de surveiller la période initiale en cas d'anémie profonde et/ou mal tolérée [55].

1. Mesures générales symptomatiques pour toute AHAI

- En cas d'hémolyse intravasculaire fulminante, la priorité est donnée à la surveillance des paramètres vitaux, de la fonction rénale et des marqueurs biochimiques d'hémolyse.
- Une substitution liquidienne adéquate doit aussi être assurée pour prévenir les conséquences rénales de l'hémolyse. Les options de traitement mentionnées dans la littérature comprennent entre autres la plasmaphérèse et l'administration intraveineuse de gammaglobulines [42].
- L'oxygénothérapie nasale selon la symptomatologie et le taux d'Hb fait également partie du traitement symptomatique [134].
- Beaucoup d'équipes prescrivent assez systématiquement des folates quelle que soit la gravité de l'anémie, en raison de l'augmentation des besoins du fait de l'activité régénérative, ainsi que la recherche d'une éventuelle carence martiale à corriger [44].
- Traitement probabiliste précoce de toute infection bactérienne (ou virale si celle-ci est accessible à un traitement) suspectée pouvant aggraver ou pérenniser l'hémolyse [55].
- Hémofiltration voire hémodialyse dans les formes suraiguës avec oligurie et insuffisance rénale [57].
- Les mesures de protection contre le froid s'imposent en cas de suspicion d'AHAI à Ac froids.

2. Transfusion sanguine

Une transfusion est parfois nécessaire dans un contexte d'urgence à la phase initiale, et trouve ainsi son indication dans les cas d'anémie sévère accompagnés d'anoxie tissulaire notamment, en cas de mauvaise tolérance clinique de l'anémie (hémodynamique, hématose, conscience) et/ou de déglobulisation rapide ou profonde, d'autant plus que le chiffre d'hémoglobine est bas ou qu'il existe une réticulopénie [57].

Le rendement transfusionnel est souvent médiocre, la durée de vie des hématies transfusées étant le plus souvent inférieure à celle des hématies autologues, mais peut clairement aider à « passer un cap » aigu en cas de risque vital. Le risque de provoquer par le biais de la transfusion une hémolyse intravasculaire et d'aggraver transitoirement la symptomatologie initiale existe mais ce risque reste relativement faible [29,55].

La transfusion doit faire appel à des concentrés érythrocytaires « aussi phénocompatibles que possible » (compatibilité ABO, Rhésus, Kell et systèmes immunogènes).

En pratique, l'identification de concentrés érythrocytaires parfaitement compatibles est souvent illusoire et se confronte à une double difficulté :

- l'agglutination de la plupart des hématies du panel par les Ac du receveur (le plus fréquent) : les AAC en cause sont le plus souvent des « pan-agglutinines » dirigées contre des Ag fréquents (« publics ») et peu polymorphes de la membrane érythrocytaire (Ag du complexe rhésus, glycophorine A. . .)
- le risque d'un alloanticorps masqué par les AAC (le plus dangereux) [135].

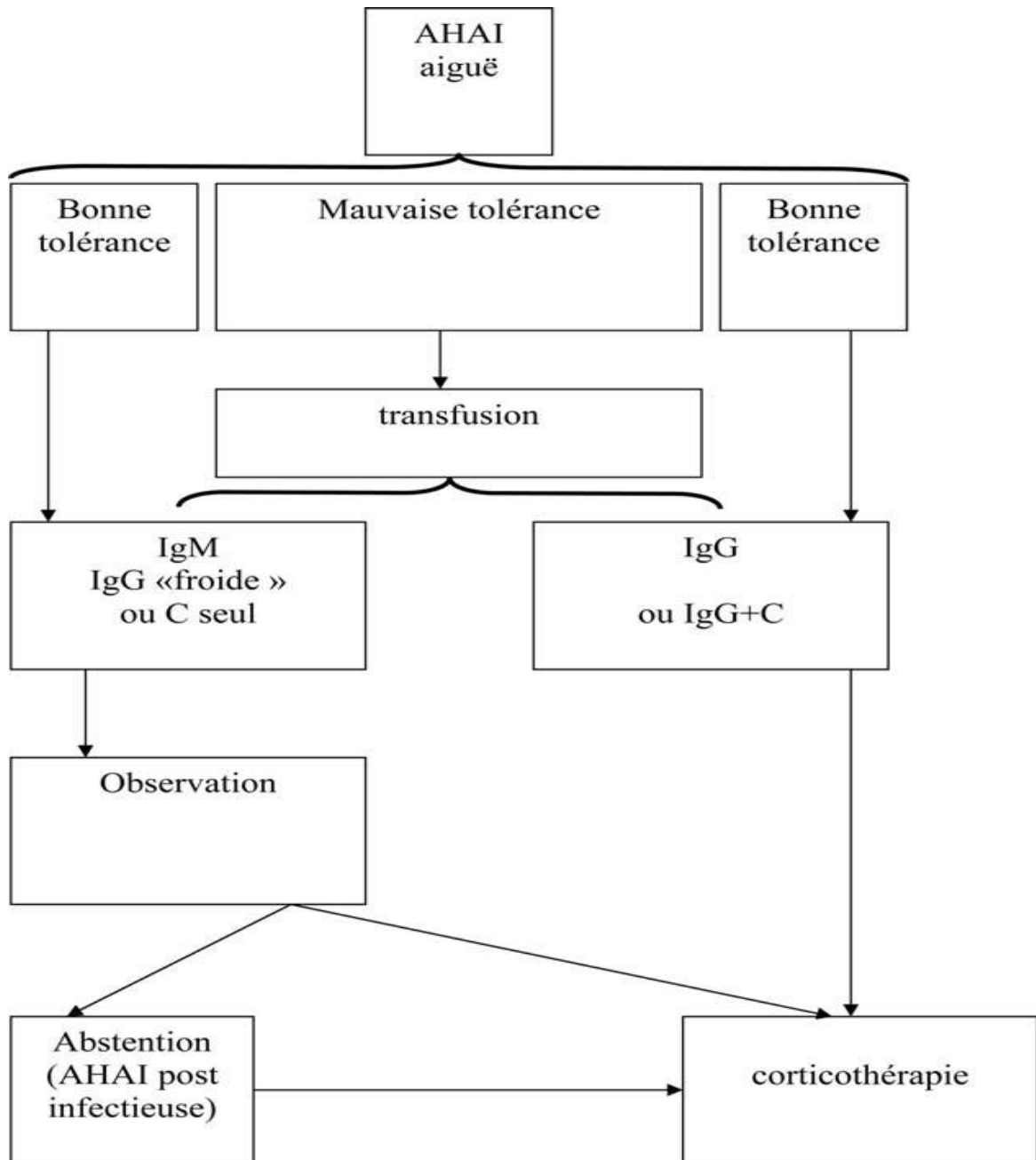
La transfusion doit être débutée à faible débit (2mL/mn) puis, après 10-15 mn, poursuivie à 5ml/mn en l'absence de signes d'intolérance [55].

Le traitement transfusionnel s'effectue alors prudemment, avec un respect rigoureux des mesures symptomatiques et une surveillance clinique attentive : FC, TA, douleurs abdominales / lombaires, hémoglobinurie (BU++) [57].

Sur le plan immunobiologique, un suivi post-transfusionnel étroit est nécessaire afin de détecter l'apparition éventuelle d'allo-anticorps, et les indications des transfusions doivent être discutées en concertation étroite avec les médecins du centre de transfusion [29,35,136].

Il est indispensable de prélever tous les examens nécessaires au diagnostic étiologique avant toute transfusion, ainsi qu'une détermination du groupe sanguin avec phénotype étendu et RAI.

Dans notre expérience, les quatre patients ont été transfusés en urgence, soit pour anémie profonde et mal tolérée dans trois cas, soit pour une déglobulisation aiguë dans le cas restant.



AHAI : Anémie hémolytique auto-immune
 C : Complément
 Ig : Immunoglobuline

Figure 15 : Conduite à tenir devant une AHAI à la phase aiguë [57].

C. Traitement des AHAI à Ac « chauds »

La prise en charge thérapeutique des AHAI à Ac « chauds » repose exclusivement sur des données empiriques et rétrospectives.

Le diagnostic immuno-hématologique correct d'un patient atteint d'AHAI est essentiel avant de commencer le traitement. L'approche thérapeutique de l'anémie hémolytique à Ac « chaud » étant significativement différente de celle à Ac froids [61].

1. Corticothérapie

Dans les AHAI-C qu'elles soient primitives ou secondaires, le traitement initial repose sur la corticothérapie par voie générale essentiellement sur la base des données empiriques et observationnelles.

La base de la réponse clinique aux corticostéroïdes est probablement multifactorielle. Ils semblent réduire la densité des récepteurs Fc γ sur les phagocytes de la rate, de sorte que les GR ne sont pas éliminés aussi rapidement par les SRE. Cette activité peut être démontrée dans les premiers jours de la thérapie. Un autre mécanisme par lequel les corticostéroïdes agissent dans l'AHAI est la modification de l'avidité des Ac. Ils ont également un effet négatif sur la production des Ac, mais ce mécanisme n'est observé qu'après plusieurs semaines de traitement [19,137–140].

Aucune étude comparative n'a permis de préconiser un schéma thérapeutique optimal. La posologie initiale, par analogie avec le schéma utilisé dans le syndrome néphrotique de l'enfant, est de 2 mg/kg/j de prednisone ou équivalent à maintenir pendant 3 à 4 semaines, puis on procède à une diminution progressive guidée par le taux d'hémoglobine et de réticulocytes sur une durée minimale d'au moins 3 mois, habituellement 6 mois pour les AHAI en phase encore active [55,57].

Dans les cas d'anémie sévère et d'hémolyse active, la corticothérapie peut être initialement administrée par voie intraveineuse sous forme de bolus de méthylprednisolone à dose de 2 à 4 mg/kg/j toutes les 6 à 8 heures pendant 1 à 3 jours ce qui est probablement plus rapidement efficace [50,141].

Tous les patients de notre étude ont été mis sous corticothérapie parentérale pendant trois jours puis par voie orale à dose pleine (2mg/kg/j), avec début de la dégression après 1 mois.

Lorsque la corticothérapie est initialement efficace, elle doit être poursuivie en association aux mesures d'éducation thérapeutique (voir suivi et surveillance).

La plupart des enfants atteints d'AHAI à Ac « chauds » sont corticosensibles, avec un taux de réponse de 50 % à 80 % dans les grandes séries publiées [46]. Ce qui a été le cas dans notre étude, avec un taux de réponse à 50%, avec deux cas de corticosensibilité et deux cas de cortico-dépendance.

La durée totale du traitement par corticoïdes n'est pas consensuelle et repose en grande partie sur des données empiriques [55].

Chez l'enfant, sur des données non publiées du centre de référence des cytopénies auto-immunes en France (CEREVANCE), une corticothérapie de 4 à 6 mois permet une guérison à long terme dans la moitié des cas. Il paraît donc licite de recommander de poursuivre la corticothérapie, chez les patients bons répondeurs pour une durée minimale de 3 mois (et ne devant pas excéder 6 mois) après l'obtention d'une réponse complète initiale [55].

La décroissance devrait toujours être lente et progressive. Ainsi, la réduction graduelle et soutenue de la dose de stéroïdes est corrélée avec une incidence plus faible de rechutes [142].

En cas de rechute sous corticothérapie, une réponse peut généralement être à nouveau obtenue après augmentation de la dose à l'équivalent d'au moins 1 à 2 paliers de dose supérieure par rapport au dernier seuil minimal efficace [55]. Ceci a été noté chez la première patiente de notre étude, qui a rechuté 3 mois après le début de la dégression, et chez qui la remise sous 01mg/kg/j de prednisone pendant 02 semaines a permis d'obtenir une rémission clinique et biologique satisfaisante (notamment disparition des symptômes et augmentation de l'Hb à 10g/dl).

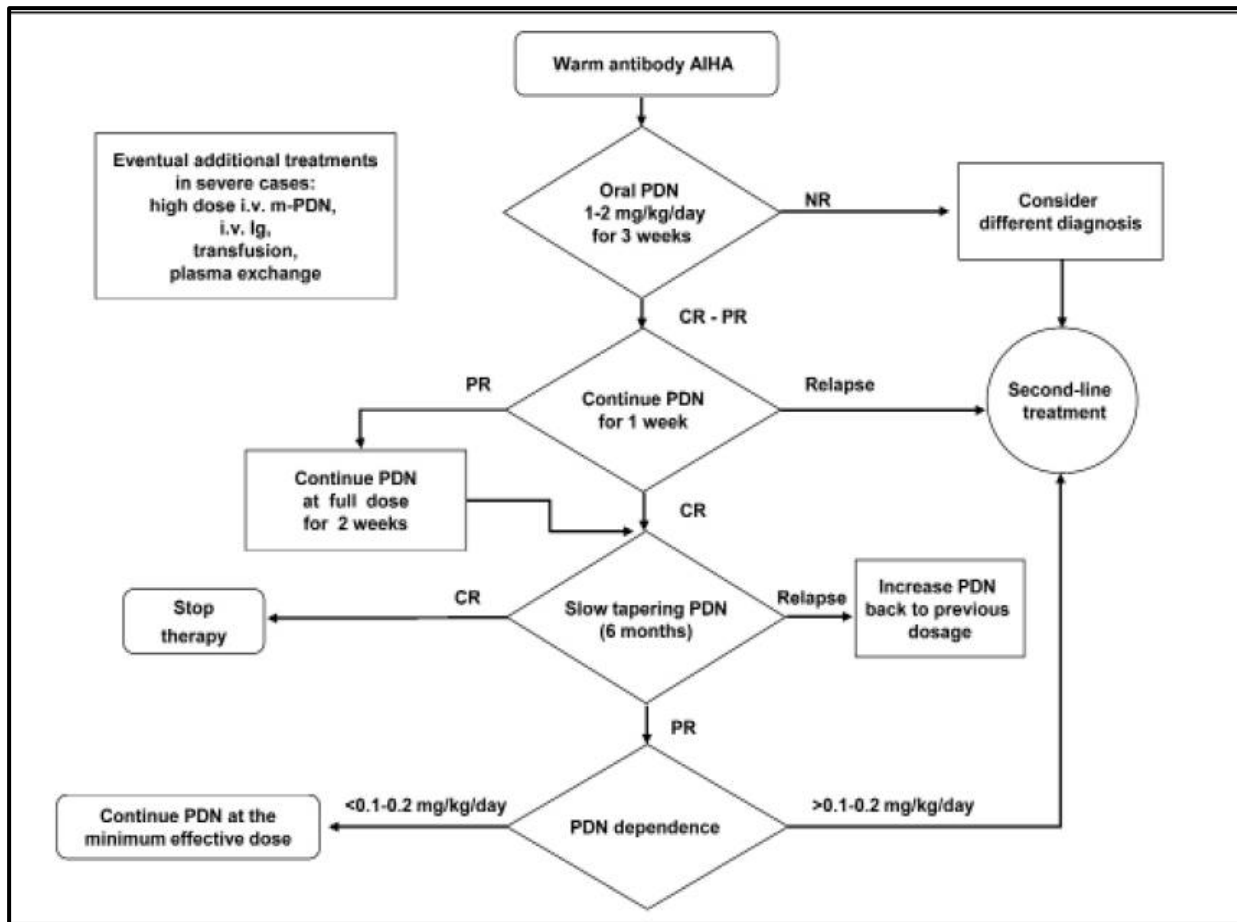


Figure 16 : Thérapie de 1^{ère} ligne : Algorithme proposé par the Committee of the Italian Association of Paediatric Onco-haematology (AIEOP) en 2017 [141].

La définition du statut de réponse selon l'AIEOP [141]:

- **Réponse complète (CR)** : Atteinte d'une concentration d'hémoglobine (Hb) supérieure ou égale à la limite normale inférieure pour l'âge, sans signes d'hémolyse, c'est à dire un taux de réticulocytes normal ainsi que la concentration de bilirubine.
- **Réponse partielle (PR)** : Augmentation de l'Hb ≥ 2 g/dl, sans qu'elle atteigne une valeur normale pour l'âge du patient.
- **Non réponse(NR)** : Augmentation du taux d'Hb < 2 g/dl et/ou dépendance aux transfusions.

2. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Certains enfants présentent une résistance ou une dépendance aux stéroïdes à forte dose, surtout s'ils sont adolescents ou âgés de moins de deux ans [143,144].

Les IgIV sont fréquemment utilisées dans l'AHAI, seules ou en combinaison avec la prednisone, et principalement chez les enfants, probablement en raison de leur efficacité dans le PTI, et l'incidence relativement faible des effets indésirables par rapport à d'autres options de traitement [145,146].

Les IgIV agissent en bloquant intensivement le SRE et en inhibant la phagocytose des érythrocytes porteurs d'IgG [48,147].

Dans une étude de 73 cas d'AHAI, Flores et al. ont conclu que le traitement par IgIV (0,4 à 2 g/kg pendant 2 à 5 jours) était efficace chez 39,7 % des patients, dont 11 enfants [148].

Ainsi, les IgIV peuvent être indiquées comme traitement d'appoint aux stéroïdes, dans les formes particulièrement sévères, cortico-résistantes et dépendantes des transfusions [50,141].

3. Ac monoclonal Anti-CD20

L'AHAI infantile nécessite une thérapie immunosuppressive de deuxième intention dans 30 à 50 % des cas. Les indications pour commencer le traitement de deuxième intention sont l'absence de réponse au traitement de première intention ou la dépendance aux stéroïdes, avec une dose de prednisone de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour [141,149,150].

Ces dernières années, l'efficacité du rituximab, a été évaluée dans un nombre croissant de maladies auto-immunes et notamment dans les cytopénies auto-immunes [151].

Le rituximab s'est avéré être un traitement efficace pour les AHAI à Ac « chauds » primitives et secondaires, avec des résultats favorables aussi bien chez les patients adultes que chez les enfants [54].

La plupart des études publiées recommandent le rituximab comme agent de choix pour les patients réfractaires aux corticostéroïdes ou les enfants incapables de sevrer la

corticothérapie [53]. Le 4^{ème} patient de notre étude devrait être mis sous cette thérapie vue la corticodépendance de son AHAI, mais l'apparition de l'adénopathie axillaire antérieure gauche a fait différer cette indication.

De nombreuses petites séries et des cas rapportés ont montré des résultats spectaculaires et particulièrement prometteurs du rituximab pour les enfants et les adultes atteints d'AHAI réfractaire, avec des taux de réponse globaux variant de 40 à 100 % (médiane 50 - 60 %) [29,46].

Le recours au rituximab est donc également licite chez l'enfant comme chez l'adulte à visée « d'épargne cortisonique », en cas de corticodépendance avérée (> 10 mg/j) ou de rechute précoce (dans les 6 mois) de l'AHAI après l'arrêt de la corticothérapie [55].

Compte tenu notamment du risque d'hypogammaglobulinémie post-rituximab parfois prolongée, il est recommandé, à chaque fois que cela est possible, de procéder avant le rituximab à des vaccinations comparables à celles recommandées avant une splénectomie [55].

Le rituximab représente maintenant la thérapie de 2^{ème} intention préférée après les corticostéroïdes dans certains centres, et montre également la promesse comme un traitement de 1^{ère} ligne lorsqu'il est combiné avec des stéroïdes [152].

Dans une étude française prospective nationale récente de 61 enfants, la survie sans rechute de 6 ans était de 48 % [153].

4. Splénectomie

La splénectomie est utilisée moins fréquemment puisque de meilleures thérapies ont été développées et les risques à court et à long terme de splénectomie sont de plus en plus apparents, surtout chez l'enfant [46].

Cependant, son efficacité n'a jamais été comparée à celle d'autres approches de deuxième ligne, et aucune donnée convaincante sur la durée de la rémission après la chirurgie n'est disponible [146].

Il convient de mentionner que les patients atteints d'hémolyse persistante ou récurrente après une splénectomie nécessitent souvent des doses plus faibles de corticostéroïdes qu'avant l'intervention chirurgicale [147].

La complication la plus redoutée après une splénectomie est une septicémie accablante due aux germes encapsulés. Il faut se rappeler qu'en dépit du fait que l'incidence de l'infection chez les enfants et les adultes est similaire, les taux de mortalité chez les enfants sont plus élevés que chez les adultes (1.7% vs. 1.3%) [146,154,155].

La splénectomie est fortement déconseillée dans le cadre d'un syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) du fait d'une majoration importante du risque infectieux [146].

Chez l'enfant, elle ne peut être discutée et envisagée qu'à partir de l'âge de 5 voire 7 ans, en cas de forme réfractaire à plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs du fait du risque infectieux à germes encapsulés (pneumocoque surtout) notoirement accru dans cette tranche d'âge [146].

5. Agents cytotoxiques ou immunosuppresseurs

Des médicaments immuno-modulateurs tels les anti-métabolites (mercaptopurine, azathioprine, mycophénolate mofétil, méthotrexate), les inhibiteurs de calcineurine (cyclosporine), les agents alkylants (cyclophosphamide), les inhibiteurs de mTOR (sirolimus), les inhibiteurs mitotiques (vincristine ou vinblastine), et l'anti-CD52 (alemtuzumab) ont également été utilisés, et décrit dans la littérature [45,48– 50,146,150].

Les médicaments immunosuppresseurs sont indiqués en 4^{ème} ligne chez les patients ayant une AHAI réfractaire à la prednisone, au rituximab, et à la splénectomie, ou en 3^{ème} ligne avant la splénectomie, pour retarder ou si possible éviter le recours à la splénectomie [50,55]. Dans notre expérience, le recours aux médicaments immunosuppresseurs n'a pas été indiqué.

Aucun n'a fait l'objet d'études formelles dans le cadre d'essais contrôlés randomisés, et les séries regroupent souvent des patients avec AHAI-C primaire et secondaire ou des patients traités par une combinaison de médicaments [46].

Globalement sur la base d'études rétrospectives portant le plus souvent sur un nombre faible de patients, leur efficacité est estimée entre 40 et 60% [55].

5.1. Azathioprine (AZT)

A la dose moyenne de 2 mg/kg/jour, en une prise, une rémission est obtenue dans 50 à 60% des cas et une durée de traitement de 3-4 mois est souvent nécessaire avant de pouvoir statuer sur son efficacité. En cas d'efficacité, le traitement peut être poursuivi 18 mois à 2 ans [55].

5.2. Mycophénolate mofétil (MMF)

Chez l'enfant et sur la base de quelques séries de la littérature, ce traitement permet, lorsqu'il est utilisé à la posologie de 600 mg/m² x 2/jour dans l'AHAI isolée ou associée à un syndrome d'Evans, d'obtenir une réponse en 3 à 4 mois chez environ 50 à 60% des patients [55].

Le médicament s'est avéré être efficace dans les cytopénies immunitaires réfractaires chez les enfants atteints du syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS), avec une bonne tolérance chez tous les patients [146].

Il a été suggéré que ce médicament pourrait être inclus dans l'arsenal thérapeutique des cytopénies immunitaires réfractaires, comme une option d'épargne cortisonique. Récemment, le MMF a également été utilisé avec succès en association avec le rituximab dans un cas d'AHAI réfractaire post-greffe de cellules souches hématopoïétiques [156,157].

5.3. Ciclosporine A

A la dose moyenne de 3 à 5 mg/kg/j, la ciclosporine A entraîne une réponse dans 50 à 60% de cas. La surveillance régulière du taux résiduel de ciclosporinémie permet de vérifier l'observance, et d'adapter la dose en cas d'intolérance et/ou d'inefficacité. Ce médicament a principalement été utilisé chez les enfants et parfois en association au MMF [55].

La néphrotoxicité de cette molécule suggère son utilisation avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et la fonction rénale devrait être étroitement surveillée chez tous les patients [140].

5.4. Sirolimus

L'efficacité du sirolimus a été rapportée chez des enfants atteints de syndrome lymphoprolifératif auto-immun, dans des AHAI survenant après transplantation ou encore pour traiter des formes d'AHAI associée à certains déficits immunitaires primitifs [55].

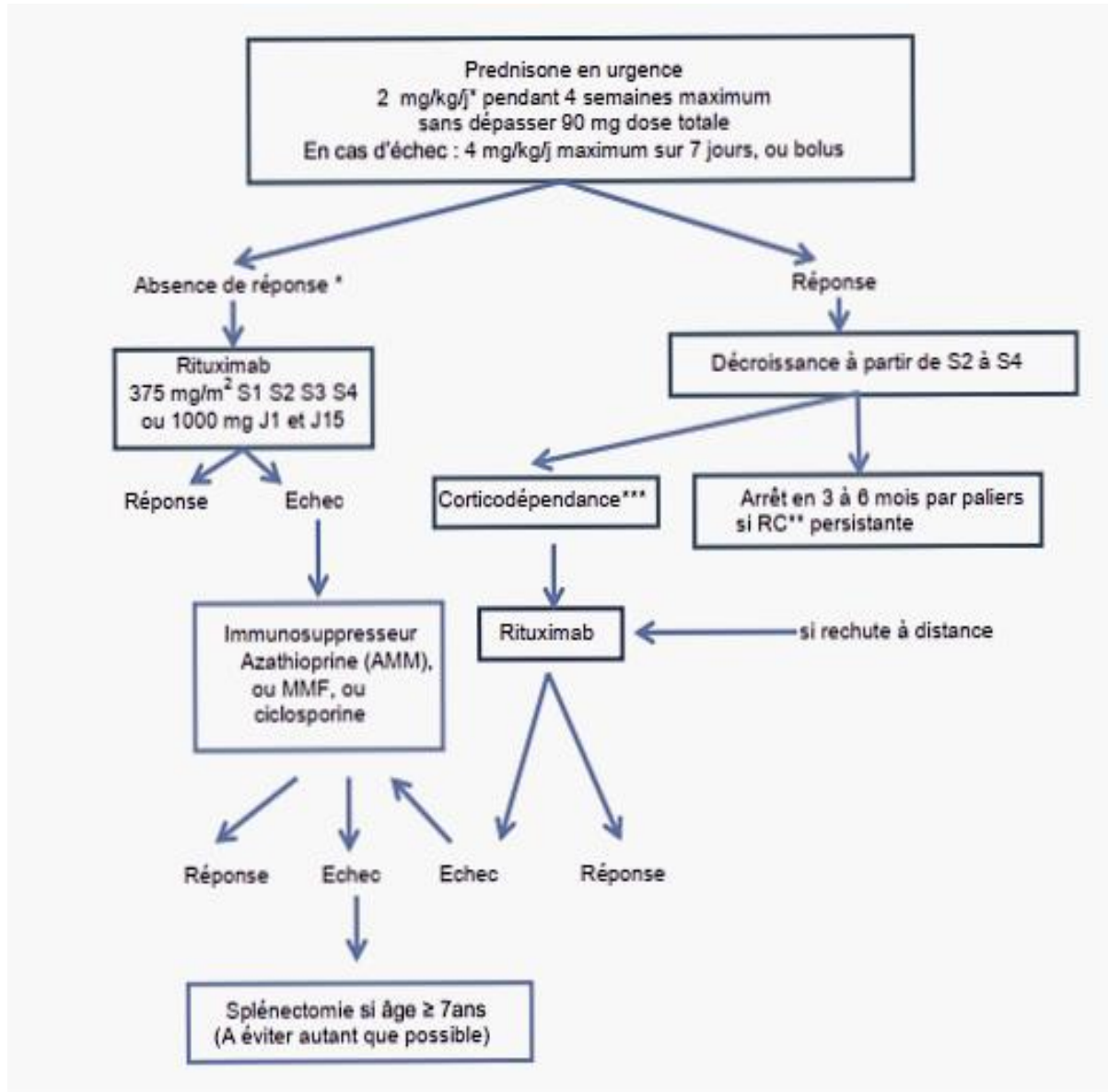


Figure 17 : schéma de traitement de l'AHAI à Ac « chauds » chez l'enfant selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins élaboré par le centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVAN) en 2017, montrant la place des différentes lignes thérapeutiques [55].

6. Plasmaphérèse

La plasmaphérèse est une mesure thérapeutique provisoire et non une approche pratique pour la gestion à long terme de l'AHAI. Elle a été utilisée dans la gestion des cas graves d'AHAI à Ac « chauds » (AHAI-C) ne répondant pas à la transfusion et à d'autres thérapies immunomodulatrices [54,140].

Théoriquement, elle serait moins efficace dans l'AHAI-C en raison de la distribution extravasculaire des Ac IgG, et de leur réaccumulation rapide dans le sang après extraction mécanique [54,140].

L'Ac pathogène type IgG étant moins disponible dans le plasma que sur les GR (la distribution intravasculaire d'IgG est de 45 % comparativement aux IgM qui est de 80 %), entraîne alors l'élimination inefficace des Ac par les échanges plasmatiques. Cependant, chez les patients atteints d'hémolyse sévère, elle peut être utilisée comme mesure d'attente jusqu'à ce que le traitement immunosuppresseur peut prendre effet [54].

D. Traitement des AHAI-C secondaires

Le traitement repose principalement sur la prise en charge de la maladie en cause, mais le plus souvent les cytopénies auto-immunes secondaires sont abordées de la même manière que les formes primaires [46].

Dans l'AHAI de type chaud, des efforts devraient être faits pour traiter la maladie sous-jacente sans aggraver l'anémie du patient puisque l'AHAI secondaire se résout en même temps que la correction de la maladie associée [40].

1. Lupus érythémateux systémique

L'AHAI au cours du lupus est responsable d'une aggravation de la morbi-mortalité.

Lorsque l'AHAI est la principale manifestation du LES, sa gestion initiale est comparable à celle des AHAI-C primaires, et elle est principalement basée sur les corticostéroïdes. Chez les patients réfractaires aux corticostéroïdes ou chez qui une dose quotidienne égale ou supérieure à 15 mg est nécessaire pour maintenir au moins une rémission partielle, le rituximab peut être considéré comme alternative [158].

Bien que tous les patients lupiques doivent en théorie recevoir un traitement par hydroxychloroquine, il n'y a pas de données publiées démontrant son efficacité propre dans le traitement de l'AHAI. Chez l'enfant, il semble toutefois, sur la base de données non publiées issues du centre de référence pédiatrique, que l'hydroxychloroquine (Plaquenil ®) soit efficace et permette de limiter le recours à la corticothérapie dans l'AHAI associée au lupus [55].

L'impact de la splénectomie au cours du LES et sa sécurité demeure controversée, mais elle devrait être prise en considération avant les agents immunosuppresseurs seulement chez les patients sélectionnés présentant un LES sévère et purement hématologique [50,158–160].

2. Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Les patients avec un DICV répondent souvent à l'augmentation de la dose des IgIV de 400 mg/kg à 800 voire 1 000 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines [46].

Si un patient porteur d'un DICV non préalablement substitué par Ig est traité par rituximab pour une AHAI, il convient toutefois d'initier un traitement substitutif par Ig polyvalentes (I.V ou S.C) après le rituximab car le risque de survenue d'infections et de majoration de l'hypogamma-globulinémie est accru dans ce contexte [55].

Le recours à la splénectomie doit être évité dans le contexte de DICV compte tenu du risque infectieux majoré [55].

La prescription d'un immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonique est à discuter au cas par cas en cas d'AHAI réfractaire ou récidivante [55].

3. Syndrome lymphoprolifératif auto-immun [46]

Certains patients atteints de syndrome lymphoprolifératif auto-immun ne nécessitent aucun traitement ; cependant, de nombreux autres patients ont besoin de médicaments contre les manifestations auto-immunes, en particulier les cytopénies auto-immunes.

Les corticostéroïdes sont l'agent de choix pour les poussées aiguës [161]. Cependant, l'ALPS est une affection chronique et certains patients nécessitent souvent des traitements au long cours.

Les IgIV sont habituellement inefficaces dans ce syndrome, sauf chez les patients présentant une thrombocytopénie auto-immune isolée [162].

Les thérapies de 2^{ème} intention les plus couramment utilisées sont le MMF (Cellcept) et le sirolimus (rapamycine).

Le MMF s'est révélé efficace pour améliorer les cytopénies auto-immunes chez environ 80% des patients atteints d'ALPS selon les résultats des essais cliniques de la National Institute of Health (NIH). Bien que de nombreux patients y répondent, il s'agissait souvent de réponses partielles et certains patients avaient besoin d'un traitement corticostéroïde continu, d'autres ont rechuté. Le MMF n'est pas efficace sur la lymphoprolifération et ne réduit pas les lymphocytes T doubles négatifs « TDN » [163].

Ainsi, les patients atteints d'ALPS qui subissent une splénectomie ont un risque nettement accru de septicémie à pneumocoque (30%), même avec la vaccination et la prophylaxie antimicrobienne [162,164].

4. Greffe d'organe ou de CSH

Les patients qui subissent une greffe d'organe solide ou de CSH développent rarement une cytopénie auto-immune, une complication grave parce que ces patients sont souvent réfractaires aux traitements standards, et une immunosuppression surajoutée peut augmenter le risque d'infection opportuniste [46].

En raison des difficultés thérapeutiques chez les patients transplantés qui développent des cytopénies auto-immunes, la multi thérapie agressive, y compris le rituximab, est souvent utilisée [165,166].

E. Traitement des AHAI-F

L'objectif principal est de traiter l'infection sous-jacente, si possible. Le patient doit rester aussi chaud que possible jusqu'à ce que la condition s'améliore, et si transfusé, les culots globulaires doivent être réchauffés. La plasmaphérèse est souvent efficace dans les AHAI-F et peut être combinée avec le rituximab. Des rapports récents, surtout chez les adultes, ont décrit l'efficacité du rituximab dans les AHAI-F, avec des taux de réponse de plus de 50 % [167].

L'évolution des AHAI avec AF aiguës, d'origine infectieuse est souvent favorable avec régression spontanée [134]. Cependant, une transfusion initiale est souvent nécessaire compte tenu de la brutalité de l'hémolyse.

La corticothérapie est le plus souvent nécessaire pour une durée qui peut se limiter à 2-3 mois, et peut être évitée, en cas de bonne tolérance clinique, d'une anémie peu profonde, sous réserve de contrôles rapprochés de la NFS et des marqueurs d'hémolyse. Il est exceptionnel qu'un traitement de seconde ligne soit nécessaire [55].

La gestion initiale de l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (HPF) repose sur les mesures symptomatiques et l'évitement du froid est recommandé. Bien que dans les cas graves, la transfusion puisse être nécessaire, la plupart des cas peuvent se rétablir sans traitement stéroïdien. Les patients atteints de l'HPF réagissent souvent à la plasmaphérèse et plusieurs rapports ont décrit des réponses au rituximab [48,49,141,168].

VII. EVOLUTION – PRONOSTIC

Dans une cohorte française de 235 enfants porteurs d'une AHAI, l'évolution vers la chronicité se fait dans 80 % des cas. Ce chiffre surestime certainement la fréquence de survenue de formes chroniques, car les AHAI aiguës modérées rapidement régressives sont probablement inconstamment signalées, mais il souligne cependant le caractère non exceptionnel d'une évolution chronique [169].

Dans notre expérience, l'évolution vers la chronicité a été notée chez un seul patient, qui a développé après 5 ans d'évolution un lymphome hodgkinien de type scléro-nodulaire.

L'évolution vers la chronicité d'une AHAI doit conduire à une évaluation diagnostique rigoureuse, permettant de différencier une forme primitive d'une forme associée à un déficit immunitaire à rechercher surtout chez le jeune enfant ou une maladie auto-immune chez le grand enfant (> 8 ans) [169].

Le pronostic du **syndrome d'Evans** peut être sévère : risque hémorragique chez l'enfant, où la sévérité de la thrombopénie prime le plus souvent sur le retentissement de l'AHAI.

A tout âge, la morbi-mortalité peut également être majorée par la maladie sous-jacente (déficit immunitaire, hémopathie lymphoïde...) dans les formes secondaires et/ou par les traitements immunosuppresseurs administrés [55].

Les risques des traitements immunosuppresseurs, le caractère imprévisible des poussées hémolytiques ou hémorragiques et les anomalies dysimmunitaires associées altèrent la qualité de vie de ces enfants. Ainsi, **trois facteurs pronostiques**, présents dès le diagnostic initial, font envisager une évolution défavorable et initier une surveillance spécialisée rigoureuse : âge inférieur à 4 ans, anomalie du dosage pondéral des Ig, test direct à l'antiglobuline type IgG/IgG + C3b. Ces données renforcent l'hypothèse d'une pathologie constitutionnelle et/ou immunitaire précoce et grave [79].

Le taux de mortalité chez les enfants atteints d'AHAI primaire est faible, mais augmente à 10 % si l'anémie hémolytique est associée à une thrombocytopénie immunitaire (syndrome d'Evans) [45].

Dans notre petite série, une patiente est décédée probablement par l'absence de prise en charge thérapeutique dans l'immédiat.

VIII. SURVEILLANCE ET SUIVI

Passée la phase critique, lorsque le taux d'Hb est en ascension régulière, le traitement peut être conduit en ambulatoire, avec une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme, des réticulocytes et de la bilirubinémie libre. La surveillance de la courbe de croissance staturale est particulièrement importante chez l'enfant. La surveillance du test direct à l'antiglobuline n'a aucun intérêt à court terme, sa négativation (inconstante) pouvant nécessiter plusieurs mois sans qu'il s'agisse d'un fait péjoratif [31].

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

- Préciser l'évolutivité de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation /progression/rechute) ;
- Détecter l'apparition d'éventuelles autres anomalies immunologiques ;

- Dépister et prendre en charge précocement les échecs du traitement et les éventuelles rechutes ;
- Limiter et prendre en charge précocement les complications liées à la maladie et/ou aux traitements (hypogammaglobulinémie secondaire, infections, thromboses, diabète cortico-induit) ;
- s'assurer de la bonne adhérence du patient à son traitement [55].

Une éducation thérapeutique intégrée aux soins du patient est une étape primordiale du suivi permettant aux patients de :

- Mieux comprendre leur pathologie et de connaître les signes cliniques d'anémie (pâleur, asthénie, tachycardie) et d'hémolyse (ictère, coloration foncée des urines) ou d'infection (fièvre) devant motiver une consultation, ainsi que la connaissance des éventuels effets secondaires des traitements dont la survenue doit inciter à consulter rapidement ;
- Savoir les conséquences potentiellement fatales et graves s'ils procèdent à un arrêt intempestif du traitement ou s'ils s'adonnent à des escalades thérapeutiques déraisonnables ;
- Mieux adhérer aux traitements avec le respect des règles hygiéno-diététiques [55].

Précautions à prendre en cas de traitement par corticoïdes au long cours [55]:

- Régime pauvre en sucres d'absorption rapide, riche en calcium, hyperprotidique, en évitant les excès d'apport sodé.
- Une supplémentation potassique, adaptée à la kaliémie, peut se justifier pour une corticothérapie prescrite à une dose $> 0,3$ mg/kg/j d'équivalent prednisone.
- En cas de prise de prednisone à une dose $\geq 7,5$ mg/j pendant une durée d'au moins 3 mois, l'apport de calcium et de vitamine D est systématique.

Tableau 2 : Les différents statuts de réponse à la thérapie de 1ère ligne durant le suivi sont groupés dans le tableau ci dessous :

<p>Corticosenibilité</p>	<p><u>Obtention d'une rémission complète</u> : Hb > 11 g/dl et taux des réticulocytes < 120 000/mm³</p>
<p>Corticorésistance</p>	<ul style="list-style-type: none"> -<u>Persistance de besoins transfusionnels</u> au-delà de J14 de CT ≥ 2 mg/kg/j. -Persistance d'une Hb < 10g/dl, quels que soient les taux des réticulocytes, à J30-45 de CT à 2 mg/kg/j.
<p>Corticodépendance</p>	<ul style="list-style-type: none"> -<u>Echec de décroissance de corticothérapie</u> : au-delà de 3 mois de corticothérapie ≥ 1 mg/kg/j chez les petits enfants, ou 30 mg/j chez les grands enfants. - <u>Réapparition des besoins transfusionnels</u> sous corticoïdes. - <u>Rechute après l'arrêt</u> de la corticothérapie.



L'AHAI de l'enfant est une pathologie rare qui est souvent sous-estimée. Elle est hétérogène et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et personnalisée.

La détermination des caractéristiques clinico-biologiques de l'AHAI est une étape cruciale dans la prise en charge, qui permet de guider la démarche diagnostique, la stratégie thérapeutique ainsi que le suivi.

Des épisodes hémolytiques potentiellement mortels se voient fréquemment lors des AHAI secondaires aux infections et peuvent constituer une urgence vitale immédiate nécessitant une prise en charge adéquate.

La transfusion sanguine de CGR peut s'avérer nécessaire à la phase aiguë et l'administration précoce des corticostéroïdes est indiquée dès que le diagnostic est confirmé.

La corticothérapie constitue toujours la thérapie de 1^{ère} ligne et la pierre angulaire du traitement, qui est efficace dans environ 80% des cas [170].

À l'heure actuelle, de nouvelles approches thérapeutiques paraissent prometteuses ; toutefois, aucune étude contrôlée n'a été effectuée et la prise en charge des AHAI pédiatriques demeure fonction de la gravité de l'anémie et de sa sensibilité aux différentes thérapeutiques utilisées.

L'efficacité du rituximab semble particulièrement prometteuse dans les formes réfractaires d'AHAI. Son intérêt à visée « d'épargne cortisonique » à une phase plus précoce de la prise en charge, mérite d'être évalué par des études prospectives.



Résumés

Résumé

Titre de la thèse : Anémie hémolytique auto-immune chez l'enfant : à propos de 04 cas.

Auteur : BELAABED Soufya.

Rapporteur : Pr Thami BENOUACHANE.

Mots clés : Anémie hémolytique auto-immune – Enfant – Test direct à l'antiglobuline – Corticothérapie

L'anémie hémolytique auto-immune est la plus fréquente des anémies hémolytiques extra-corporelles chez l'enfant. Elle désigne, par définition, une anémie secondaire à la destruction des globules rouges par des anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires autologues du patient.

Le diagnostic se résume, en pratique, à la constatation, au cours d'une anémie type hémolytique, d'un TDA positif après exclusion des autres causes d'hémolyse.

Dans notre travail, colligé dans le service de Pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants de Rabat, nous rapportons 4 observations concernant des enfants dont l'âge médian au moment du diagnostic a été de 8 ans et ½ (entre 3 ans et 14 ans), avec une prédominance féminine (3 filles et 1 garçon).

Le syndrome anémique a été le motif de consultation chez tous les patients avec un taux d'hémoglobine moyen au moment du diagnostic de 3,5g/dl (2,6g/dl et 4,4g/dl), et le TDA a été positif dans tous les cas.

Le traitement a fait appel à la transfusion sanguine en urgence et à la corticothérapie parentérale suivie d'un relais per os pendant une durée totale de 6 mois.

L'évolution clinico-biologique a été favorable dans tous les cas avec, cependant, une corticodépendance chez deux malades dont un a développé un lymphome Hodgkinien 5 ans après le diagnostic de l'AHAI.

Abstract

Title of thesis: Autoimmune hemolytic anemia in children: About 04 cases.

Author: BELAABED Soufya.

Rapporteur: Pr Thami BENOUACHANE.

Key words: Autoimmune hemolytic anemia – Children – Direct antiglobulin test – Corticotherapie

Autoimmune hemolytic anemia is the most common extra-corporeal hemolytic anemia in children. It refers by definition to anemia secondary to the destruction of red blood cells by antibodies directed against autologous erythrocyte antigens of the patient.

The diagnosis in practice boils down to the finding, during a hemolytic anemia type, a positive DAT, after exclusion of other causes of hemolysis.

In our work, collected in the department of Pediatric department IV of the Rabat Children's Hospital, we report 4 observations concerning children whose median age at the time of diagnosis was 8 years and a half (between 3 and 14 years), with a female predominance (3 girls and 1 boy).

Anemic syndrome was the reason for consultation, noted in all four children, with an average hemoglobin level at diagnosis of 3.5g/dl (2,6g/dl and 4.4g/dl), and DAT was positive in all cases.

The treatment involved emergency blood transfusion and parenteral corticosteroid followed by oral relay for a total duration of 6 months.

The evolution was favorable with clinical and biological improvement in all cases; however, corticodépendance was noted in two cases, one of them had developed Hodgkin lymphoma 5 years after the diagnosis of AIHA.

ملخص

عنوان الأطروحة: فقر الدم الانحلالي الذاتي عند الأطفال: دراسة بخصوص أربع حالات.

المؤلفة: صوفيا بلعيد.

الأستاذ المشرف: التهامي بن وسان.

الكلمات الدلالية: فقر الدم الانحلالي الذاتي - الأطفال - اختبار مضاد الغلوبولين المباشر - العلاج بالكورتيكوستيرويد.

فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية هو أكثر فقر دم انحلالي شيوعا لدى الأطفال والنتاج عن سبب خارجي. ويتم تعريفه بكونه فقر دم ناتج عن تدمير الكريات الحمراء من طرف مضادات أجسام ذاتية التكوّن، موجهة ضد المستضدات الذاتية المُكوّنة للكريات الحمراء الخاصة بالمريض. أثناء فقر الدم الانحلالي يتم التشخيص من خلال إيجابية اختبار مضاد الغلوبولين المباشر بعد استبعاد أسباب أخرى لانحلال الدم.

في عملنا، الذي تم تجميعه بمصلحة طب الأطفال بمستشفى الأطفال بالرباط، نقدم 4 ملاحظات بشأن الأطفال الذين كان متوسط أعمارهم وقت التشخيص 8 سنوات ونصف (بين 3 و 14 سنة)، مع هيمنة الإناث (3 فتيات وصبي واحد).

كانت متلازمة فقر الدم سبب الاستشارة في كل الحالات، وكان متوسط مستوى الهيموجلوبين عند تشخيص المرض 3,5 غرام/دل (ما بين 2,6 و 4,4)، وكان اختبار مضاد الغلوبولين المباشر إيجابيا في جميع الحالات.

شملت المعالجة نقل الدم على وجه الاستعجال، والكورتيكوستيرويد عن طريق الوريد ثم عبر الفم لما مجموعه 6 أشهر عند جميع المرضى.

كان التطور جيداً مع تحسّن سريري وبيولوجي في كل الحالات، مع تشخيص حالتين من الاعتماد على الكورتيكويد، واحدة منها أصيبت بـورم هودجكين اللمفاويّ 5 سنوات بعد تشخيص فقر الدم الانحلالي الذاتي.



Bibliographie

- [1]. **Mark A. Vickers, Robert N. Barker.** « The Autoimmune Diseases: Chapter 47 Autoimmune Hemolytic Anemia: 897-910, 2020. »
- [2]. **Mack P, Freedman J.** « Autoimmune hemolytic anemia: a history. *Transfus Med Rev* 2000 et 14(3):223–33. »
- [3]. **Vanlair CF, Masius JR.** « De la microcythémia. *Bull Acad R Med Belg* 5:515-612, 1871. »
- [4]. **Hayem G.** « Sur une variété particulière d'ictère chronique Ictère infectieux chronique splénomégalique. *Presse Med* 6:121-125, 1898. »
- [5]. **Minkowski O.** « Ueber eine hereditare, unter dem bilde eines chronischen icterus mit urobilinurie, splenomegalie und nierensiderosis verlaufende affection. *Verhandl d Krong f Inn Med* 1900; 18:316-321. »
- [6]. **Garrett F. Bass, Emily T. Tuscano, Joseph M. Tuscano.** « Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev* 2014 Apr-May; 13(4-5):560-4. »
- [7]. **Gérard Sébahoun** « Hémolyse. *Hématologie clinique et biologique*, 2^{ème} édition. ARNETTE, 2006. »
- [8]. **Marc Zandecki : Responsable éditorial, Laboratoire d'hématologie cellulaire du CHU d'Angers.** «<http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/42-lhemolyse-et-son-exploration>. »
- [9]. **Roselyne l'Italien et al.** « *Immunohématologie* 2008, figure 10.1 - Hémolyse intravasculaire, p: 355. »
- [10]. **Guillon C, et al.** « Sphérocytose héréditaire : recommandations pour le diagnostic et la prise en charge chez l'enfant. *Archives de pédiatrie*. 2008 Sep; 15(9): 1464-73. »

- [11]. **Delaunay J.** « The hereditary Stomatocytose: genetic disorders of the red cell membrane permeability to monovalent cations. *Sem Hematol.* 2004 Apr; 41(2):165-72. »
- [12]. **Lichtman M, Bentler E, Kipps TJ, et al.** « *Williams Hematology*, 7th ed., McGraw-Hill, 2005: 369–82. »
- [13]. «**International Hemoglobin Information Center: Alphabetical hemoglobin variant list. *Hemoglobin.* 1983 ; 7(5) :489-510. PMID : 6629832.** »
- [14]. **Carver MF, Huisman TH.** « International hemoglobin information center variant list. *Hemoglobin* 1996 Aug; 20(3):213. ».
- [15]. **Baysal E, Carver MF.** « The beta- and delta-thalassemia repository (Eighth edition). *Hemoglobin* 1995 May-Jul; 19(3-4):213-36. »
- [16]. **Phillips RE, Pasvol G.** « Anemia of *Plasmodium falciparum* malaria. *Bailleres Clin Haematol.* 1992 Apr; 5(2): 315-330. »
- [17]. **Mollison PL.** « Measurement of survival and destruction of red cells in haemolytic syndromes. *Br Med Bull* 1959 Jan; 15(1):59-67. »
- [18]. **Chaplin H, Cohe R, Bloomberg G, Kaplan HJ, Moore JA, Dorner I.** « Pregnancy and idiopathic autoimmune haemolytic anemia. A prospective study during 6 months gestation and 3 months “postpartum”. *Br J Haematol* 1973 Feb; 24(2):219-29. »
- [19]. **Rosse WF.** « Quantitative immunology of immune haemolytic anemia: the relationship of cell-bound antibody to hemolysis and the effect of treatment. *J Clin Invest* 1971 Apr; 50(4):734-43. »
- [20]. **Youinou P, Renaudineau Y.** « Le pourquoi et le comment de l'auto-immunité. *Revue francophone des laboratoires.* 2006 Jul 1; 2006(384):21-32. »

- [21]. **Mqadmi A, Zheng X, Yazdanbakhsh K.** « CD4+CD25+ regulatory T cells control induction of autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2005 May 1; 105(9):3746-8. »
- [22]. **Semple JW, Freedman J.** « Autoimmune pathogenesis and autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 2005 Jul; 42(3):122-30. »
- [23]. **Bonnotte B.** « Physiopathologie des maladies auto-immunes. *Rev Med Interne* 2010 Dec; 31 Suppl 3:S292-5. »
- [24]. **Hoffman PC.** « Immune hemolytic anemia—selected topics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:13–8. »
- [25]. **Bonnotte B.** « Physiopathologie des maladies auto-immunes. *Rev Med Interne* 2004 Sep; 25(9):648–58. »
- [26]. **Menshikov I, Beduleva L.** « Evidence in favor of a role of idiotypic network in autoimmune hemolytic anemia induction: theoretical and experimental studies. *Int Immunol* 2008 Feb; 20(2):193–8. »
- [27]. **Stahl D, Sibrowski W.** « Warm autoimmune hemolytic anemia is an IgM–IgG immune complex disease. *J Autoimmun*. 2005 Dec; 25(4):272-82. »
- [28]. **Leporrier M.** « Auto-immune hemolytic anemias. *Hématologie* 2008 Nov; 14(6):432–41. »
- [29]. **Michel M.** « Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » et syndrome d’Evans de l’adulte. *Rev Med Interne* 2008; 29(2):105–14. »
- [30]. **Worth RG, Jones BA, Schreiber AD.** « Fcγ receptor structure/function and role in immune complex–mediated autoimmune disease. *Hematology* 2004; 54-8. »
- [31]. **Leporrier M.** « Anémies hémolytiques immunologiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 4-0030, 2011. Doi : 10.1016/S1634-6939(11)56268-4 »

- [32]. **Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO.** « Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev.* 2010 Jul; 24(3):195-210. »
- [33]. **Wheeler CA, Calhoun L, Blackall DP.** « Warm reactive autoantibodies: clinical and serologic correlations. *Am J Clin Pathol.* 2004 Nov; 122(5):680-5. »
- [34]. **Petz LD, Garraty G.** « Immune haemolytic anemias. Philadelphia PA: Churchill Livingstone; 2004. »
- [35]. **Gerhrs BS, Friedberg RC.** « Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002 Apr; 69(4):258-71. »
- [36]. **Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R.** « The pathology of autoimmune haemolytic anemia. *J Clin Pathol* 1992 Dec; 45(12):1047-52. »
- [37]. **Packman CH.** « Hemolytic anemia due to warm antibodies. *Blood Rev* 2008 ; 22:17-31. »
- [38]. **Rochant H.** «Anémies hémolytiques auto-immunes. *Encycl Méd Chir* 1999; 13-006.»
- [39]. **Dacie JV.** « Autoimmune hemolytic anemia. *Arch Intern Med.* 1975; 135: 1293-300 ».
- [40]. **Larkin, Emily J., Meghan Delaney, and Magali J. Fontaine.** « Autoimmunity: Cold and Warm Autoantibodies and Autoimmune Hemolytic Anemia. *Immunologic Concepts in Transfusion Medicine* 2020; 35-44. »
- [41]. **Jean-François Lambert, Urs E. Nydegger** « Hématologie : nouveautés diagnostiques et thérapeutiques pour les anémies immuno-hémolytiques. *Forum Med Suisse* 2009; 9(51–52) :937. »

- [42]. **Sacha Zeerleder** « L'anémie hémolytique auto-immune – un défi diagnostique et thérapeutique. *Forum Med Suisse* 2010; 10(37) :626–633. »
- [43]. **Morie A. Gertz.** « Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol* 2007; 138:422–9. »
- [44]. **Pierre Philippe.** « Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. *Presse Med.* 2007 Dec; 36(12 Pt 3):1959-69. »
- [45]. **Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al.** « New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia : a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011; 96:655–63. »
- [46]. **Teachey DT, Lambert MP.** « Diagnosis and Management of Autoimmune Cytopenias in Childhood. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60:1489–511. »
- [47]. **Sudha Reddy VR, Samayam P, Ravichander B, Bai U.** « Autoimmune hemolytic anemia: mixed type-a case report. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2011; 27:107–10. »
- [48]. **Chou, S. T., and A. D. Schreiber.** « Autoimmune hemolytic anemia. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders (2015): 411-30. »
- [49]. **Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. British Society for Haematology.** « The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017 Feb; 176(3):395-411. »
- [50]. **Michel M.** « Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol.* 2011; 4(6):607-618. »
- [51]. **Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK.** « Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981 Jun 20; 282(6281):2023-7. »

- [52]. **Michel M, Chanet V, Dechartres A et al.** « The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009 Oct. 8; 114(15):3167-72. »
- [53]. **Seve P, Philippe P, Dufour JF, et al.** « Autoimmune hemolytic anemia: classification and therapeutic approaches. *Expert Rev Hematol* 2008; 1:189–204. »
- [54]. **Van Buren, Nancy L.** « Autoimmune Hemolytic Anemias. *Transfusion Medicine and Hemostasis*. 2019. 313-323. »
- [55]. **H. A. S. Haute Autorité de Santé, « Anémie Hémolytique Auto-Immune de l'enfant et de l'adulte », Saint-Denis La Plaine, Guide maladie chronique. [En ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2747976/fr/anemie-hemolytique-auto-immune-de-l-enfant-et-de-l-adulte.**
- [56]. **N.Aladjidi.** « Hémolyse aigüe en pédiatrie : quelles orientations ? »
- [57]. **Y. Pérel, N. Aladjidi, M. Jeanne.** « Prise en charge d'une anémie hémolytique auto-immune à la phase aiguë. *Arch Pediatr*. 2006 Jun; 13(6):514-7. »
- [58]. **Bradley C. Gehrs, Richard C. Friedberg.** « Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2002 Apr; 69(4):258-71. »
- [59]. **Kalfa TA.** « Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2; 2016(1):690-697. »
- [60]. **Fan J, He H, Zhao W, Wang Y, Lu J, Li J, et al.** « Clinical features and treatment outcomes of childhood autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 68 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Mar; 38(2):e50-5. »
- [61]. **Howard A. Liebman, Ilene C. Weitz.** « Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am*. 2017 Mar; 101(2):351-359 »

- [62]. **Da Costa L, Mohandas N, Sorette M, Grange MJ, Tchernia G, Cynober T.** « Temporal differences in membrane loss lead to distinct reticulocyte features in hereditary spherocytosis and in immune hemolytic anemia. *Blood*. 2001; 98: 2894-9. »
- [63]. **Kim JJ, Thrasher AJ, Jones AM, Davies EG, Cale CM.** « Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in children with immune deficiency. *Br J Haematol* 2007 Jul; 138(1) :94-6. »
- [64]. **Michel M.** « Anémies hémolytiques auto-immunes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie 2009. 13-006-D-20. »
- [65]. **Sigbjørn Berentsen, Geir E. Tjønnfjord.** « Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia », *Blood Reviews*, 2012 May; 26(3):107-15. »
- [66]. **I. Ben Amor, I. Dimassi, W. Betbout, J. Gargouri.** « Diagnostic immunohématologique des anémies hémolytiques auto-immunes, *Le Journal de l'Information Médicale de Sfax*, N°33 ; 2019 Oct. ; 1 - 10. »
- [67]. **Guitton C, Ledest F, Tchernia G, Bader-Meunier B.** « Auto-immune hemolytic anemia and dyserythropoiesis as the presenting signs of Fas-deficient condition in 3 children. *Arch Pediatr* 2006:367-70. »
- [68]. **Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR Jr, Cohn CS.** « The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol*. 2012 Jul; 87(7):707-709. »
- [69]. **Coombs RR, Mourant AE, Race RR.** « A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol* 1945; 26(4):255-66. »

- [70]. **Reardon JE, Marques MB.** « Laboratory evaluation and transfusion support of patients with autoimmune hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol.* 2006 Jun ; 125 :S71-77. »
- [71]. **Garraty G.** « The significance of IgG on the red cell surface. *Transfus Med Rev.* 1987 ; 1 :47-57. »
- [72]. **Howard JE, Winn LC, Gottlieb CE, Grumet FC, Garraty G, Petz LD.** « Clinical significance of anti-complement component of antiglobulin sera. *Transfusion.* 1982 ; 22 :269-272. »
- [73]. « https://www.memobio.fr/html/hema/he_im_coo.html#:~:text=Le%20test%20de%20Coombs%20direct,h%C3%A9matie%20sur%20certains%20antig%C3%A8nes%20%C3%A9rythrocytaires. »
- [74]. **Meulenbroek EM, Wouters D, ZeerlederSS.** « Lyse or not to lyse: Clinical significance of red blood cell autoantibodies. *Blood Rev.* 2015 Nov; 29(6):369-376. »
- [75]. « <https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/analyses-complementaires/test-direct-antiglobuline-tda.php> »
- [76]. **Lapierre Y, Rigal D, Adam J, Josef D, Meyer F, Greber S, et al.** « The gel test: a new way to detect red cell antigen-antibody reactions. *Transfusion* 1990 Feb; 30(2):109-13. »
- [77]. **Meyer F, Garin L, Smati C, Gaspard M, Giannoli C. Rigal D.** « Application of the gel test using an anti IgA antiglobulin for the immunologic diagnostic of autoimmune hemolytic anemia with a negative direct Coombs test. *Transfus Clin Biol* 1999 ; 6:221-6. »

- [78]. **D. Rigal, F. Meyer.** « Anémies hémolytiques auto-immunes : diagnostic biologique et nouvelles approches thérapeutiques. *Transfusion clinique et biologique* 2011 Avril ; 18(2) : 277-285. »
- [79]. **N. Aladjidi, G. Leverger, A. Pariente, B. Bader-Meunier, F. Le Deist , Y. Colin , G. Michel , P. Quartier , C. Pondaré , F. Monpoux , T. Leblanc , B. Nelken , P. Lutz , P. Blouin , K. Yacouben , A. Robert , J.L. Stephan , Y. Perel.** « Épidémiologie des anémies hémolytiques auto-immunes de l'enfant : données de la cohorte française, Vol 13-N° 6 P. 511-514-juin 2006. »
- [80]. **M. Becheur, B. Bouslama, H. Slama, N.E.H. Toumi.** « Anémie hémolytique auto-immune de l'enfant, in *Transfusion Clinique et Biologique*, 2015 ; 22(5-6) : 291-353.»
- [81]. **Voak D, Downie DM, Moore BP, et al.** « Replicate tests for the detection and correction of errors in anti-human globulin (AHG) tests: optimum conditions and quality control, *Haematologia (Budap)* 1988; 21: 3–16. »
- [82]. **Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E.** « Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia : a study of 154 cases. » *Am J Hematol.* 2013; 88(2):93-96. »
- [83]. **Merry AH, Thomson EE, Rawlinson VI, et al.** « Quantitation of IgG on erythrocytes: correlation of number of IgG molecules per cell with the strength of the direct and indirect antiglobulin tests. *Vox Sang* 1984; 47:73–81. »
- [84]. **Segel GB, Lichtman MA.** « Direct antiglobulin (“Coombs”) test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cells Mol Dis.* 2014 Apr; 52(4):152-60. »
- [85]. **Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, Jalihal S, Paul B.** « Direct Coombs test negative autoimmune hemolytic anemia and low affinity IgG class antibodies. *Immunohematology.* 1997; 13(4):115-118. »

- [86]. **Garratty G.** « Immune hemolytic anemia associated with negative routine serology. *Semin Hematol* 2005; 42:156–164. »
- [87]. **Baek SW, Lee MW, Ryu HW, Lee KS, Song IC, Lee HJ, et al.** « Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases. *Korean J Hematol.* 2011; 46:111–117. »
- [88]. **Leger RM, Co A, Hunt P, Garrity G.** « Attempts to support an immune etiology in 800 patients with direct antiglobulin test-negative hemolytic anemia. *Immunohematology.* 2010;26(4):156-160. »
- [89]. **McGann PT, McDade J, Mortier NA, et al.** « IgA-mediated autoimmune hemolytic anemia in an infant. *Pediatr Blood Cancer* 2011 ; 56:837–839. »
- [90]. **Mortelecque R, Noizat-Pirenne F.** « Anémies hémolytiques autoimmunes. In : les analyses immunohématologiques et leurs applications cliniques. Edition John LibbeyEurotext 2011 paris. p: 212-224. »
- [91]. **Rochant H.** « Anémies hémolytiques auto-immunes. *Encycl med chir hématologie.* Paris: Elsevier ; 2000, 13-006-D20. »
- [92]. **A. Rad, 15 November 2007, From Wikimedia Commons, the free media repository**
«https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coombs_test_schematic_fr.png »
- [93]. **Fayek MH, Saad AA, Eissa DG, Tawfik LM, Kamal G.** « Role of gel test and flow cytometry in diagnosis of Coombs' negative autoimmune haemolytic anaemia. *Int J Lab Hematol.* 2012; 34(3):311-319. »
- [94]. **Lin JS1, Hao TC, Lyou JY, Chen YJ, Liu HM, Tzeng CH, Chiou TJ.** « Clinical application of a flow cytometric direct antiglobulin test. *Transfusion.* 2009 Jul; 49(7):1335-1346. »

- [95]. **Zupanska B, Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R.** « Erythrocyte autoantibodies, the monocyte monolayer assay and in vivo haemolysis. *British journal of haematology*. 1993 May; 84(1):144-50. »
- [96]. **Barcellini W, Revelli N, Imperiali FG, Villa MA, Manera MC, Paccapelo C, Zaninoni A, Zanella A.** « Comparison of traditional methods and mitogen-stimulated direct antiglobulin test for detection of anti-red blood cell autoimmunity. *International journal of hematology*. 2010 Jun 1; 91(5):762-9. »
- [97]. **Roubinet F, Chiaroni J.** « Test direct à l'antiglobuline ou test de Coombs direct. *Les analyses immunohématologiques et leurs applications cliniques*. Edition John LibbeyEurotext 2011 paris 78-86. »
- [98]. **Sève P, Broussolle C, Bourdillon L, Sarrot-Reynauld F, Ruivard M, Jaussaud R, Bouhour D, Bonnotte B, Gardembas M, Poindron V, Thiercelin MF.** « Anémie hémolytique auto-immune et déficit immunitaire commun variable : étude cas-témoins de 18 patients. *La Revue de médecine interne* 2008(29) :S34. »
- [99]. **Zhao Y-B, Li J-M, Wei B-W, Xu Z-Z.** « BAFF level increased in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(3):3876-3882. »
- [100]. **Habibi B.** « Autoimmune hemolytic anemia in children. A review of 80 cases. *Am J Med* 1974; 51:61–9. »
- [101]. **Wołowiec M., Adamowicz-Salach A., Gołębiowska-Staroszczyk S., Demkow U., Skrzypczak-Pamięta M., Michalewska B. et al.** « Autoimmune hemolytic anemia in children during 2004–2014 in the Department of Pediatrics, Hematology and Oncology, Warsaw Medical University. *Polish Annals of Medicine* 2015; 22(2):119-123. »

- [102]. **Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG.** « The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. *J Pediatrics* 1976; 88:780–3. »
- [103]. **Norton A, Roberts I.** « Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006; 132:125–37. »
- [104]. **Bader Meunier B.** « Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant. *Arch Pediatr* 2003; 10:147–57. »
- [105]. **Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M, Silverman ED.** « B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*. 2009 Jan; 123(1):e159-63. »
- [106]. **Gorelik M.** « Autoimmune hemolytic anemia with giant cell hepatitis: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 837–9. »
- [107]. **C. Guittou, F. Ledeist, G. Tchernia, B. Bader-Meunier.** « Anémie hémolytique auto-immune et dysérythropoïèse révélatrices d'un déficit de l'apoptose Fas chez 3 enfants, *Pediatr*. 2006 Apr; 13(4):367-70. »
- [108]. **Le Deist F, Emile JF, Rieux-Laucat F, et al.** « Clinical, immunological, and pathological consequences of Fas-deficient conditions. *Lancet* 1996; 348: 719–23. »
- [109]. **Sneller MC, Wang J, Dale J, et al.** « Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997; 89:1341–8. »
- [110]. **El-Koumi MA, Afify M, Al-Zahrani SH.** « A prospective study of brucellosis in children : relative frequency of pancytopenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013; 5:e2013011. »
- [111]. **Adil SN, Burney I, Khurshid M.** « Autoimmune hemolytic anemia in visceral leishmaniasis. *J Pak Med Assoc* 1999:100–1. »

- [112]. **Amid A, Leung E.** « Evans syndrome secondary to HIV Infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35:490–1. »
- [113]. **Koduri PR, Singa P, Nikolinakos P.** « Autoimmune hemolytic anemia in patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Am J Hematol* 2002; 70:174–6. »
- [114]. **Hosseeini S, Ansari S, Kalantar E, Sabzechian M, Alibeik A, Dorgalaleh A.** « A fetal hemolytic anemia in a child with cytomegalovirus infection. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2014; 4:78–83. »
- [115]. **Garratty G.** « Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:73–9. »
- [116]. **Pierce A, Nester T.** « Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol* 2011;136:7–12. »
- [117]. **O'Brien TA, Eastlund T, Peters C, Neglia JP, Defor T, Ramsay NK, et al.** « Autoimmune hemolytic anemia complicating haematopoietic cell transplantation in paediatric patients: high incidence and significant mortality in unrelated donor transplants for non-malignant diseases. *Br J Haematol* 2004; 127:67–75. »
- [118]. **Xu LH, Fang JP, Weng WJ, Huang K, Zhang YT.** « Autoimmune hemolytic anemia in patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29:235–40. »
- [119]. **Guirat-Dhouib N, Mezri M, Hmida H, Mellouli F, Kaabi H, Ouderni M, et al.** « High frequency of autoimmunization among transfusion-dependent Tunisian thalassaemia patients. *Transfus Apher Sci.* 2011 Oct;45(2):199-202. »
- [120]. **Chu J-Y, McElfresh AE, Waeltermann RM.** « Autoimmune hemolytic anemia as a presenting manifestation of Hodgkin disease. *J Pediatr* 1976; 89:429–30. »
- [121]. **Orkin H, Nathan G, Ginsburg D, Look T, Fisher D, Lux S.** « Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009. »

- [122]. **Dimou M, Angelopoulou MK, Pangalis GA, Georgiou G, Kalpadakis C, Pappi V, et al.** « Autoimmune hemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenia at diagnosis and during follow-up of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2012; 53:1481–7. »
- [123]. **Berentsen S, Beiske K, Tjonnfjord GE.** « Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Haematology* 2007; 12:361-70. »
- [124]. **Warren RW, Collins ML.** « Immune hemolytic anemia in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 8:65–73. »
- [125]. **Kurugol Z, Onen SS, Koturoglu G.** « Severe Hemolytic Anemia Associated with Mild Pneumonia Caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Case Rep Med* 2012; 2012:3. »
- [126]. **Bourantas LK, Pappas G, Kapsali E, Gougopoulou D, Papamichail D, Bourantas KL.** « Brucellosis-induced autoimmune hemolytic anemia treated with rituximab. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1677–80. »
- [127]. **Kelton JG, Chan H, Heddle N, Whittaker S.** « Acquired hemolytic anemia. *Blood and Bone Marrow Pathology*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone. 2002:185-95. »
- [128]. **Chambers LA, Rauck AM.** « Acute transient hemolytic anemia with a positive Donath-Landsteiner test following parvovirus B19 infection. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996 May; 18(2):178-81. »
- [129]. **Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME.** « Autoantibodies. 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2014. p. 527–33. »
- [130]. **Bird GW, Wingham J, Martin AJ, Richardson SG, Cole AP, Payne RW, et al.** « Idiopathic non-syphilitic paroxysmal cold haemoglobinuria in children. *J Clin Pathol* 1976; 29:215–8. »

- [131]. **Kajii E, Miura Y, Ikemoto S.** « Characterization of Autoantibodies in Mixed-Type Autoimmune Hemolytic Anemia. *Vox Sang* 1991;60:45–52. »
- [132]. **Mayer B, Yürek S, Kiesewetter H, Salama A.** « Mixed-type autoimmune hemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. *Transfusion* 2008 ; 48:2229–34. »
- [133]. **Tanaka Y, Masuya M, Katayama N, Miyata E, Sugimoto Y, Shibasaki T, et al.** « Development of Mixed-Type Autoimmune Hemolytic Anemia and Evans Syndrome following Chicken Pox Infection in a Case of Low-Titer Cold Agglutinin Disease. *Int J Hematol* 2006 ; 84:220–3. »
- [134]. « Société française d'hématologie, Référentiel 2009, Chapitre I : Anémies hémolytiques auto-immunes, p: 6. »
- [135]. **Petz LD.** « A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2004; 124:712–6. »
- [136]. **King KE, Ness PM.** « Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005; 42:131–6. »
- [137]. **Fries LF, Brickman CM, Frank MM.** « Monocyte receptors for the Fc portion of IgG increase in number in autoimmune hemolytic anemia and other hemolytic states and are decreased by glucocorticoid therapy. *J Immunol.* 1983; 131(3):1240–5. »
- [138]. **Schreiber AD, Parsons J, McDermott P, Cooper RA.** « Effect of corticosteroids on the human monocyte IgG and complement receptors. *J Clin Invest.* 1975; 56(5):1189–97. »
- [139]. **Frank MM, Schreiber AD, Atkinson JP, Jaffe CJ.** « Pathophysiology of immune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 87:210-222, 1977. »
- [140]. **King KE, Ness PM.** « Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 2005 Jul; 42(3):131-6. »

- [141]. **Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, et al.** « Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. *Blood Transfus.* 2017;15(3):259-267. doi:10.2450/2016.0072-16. »
- [142]. **Dussadee K, Taka O, Thedsawad A, Wanachiwanawin W.** « Incidence and risk factors of relapses in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *J Med Assoc Thai.* 2010 Jan; 93 Suppl 1:S165-70. PMID: 20364571. »
- [143]. **Khalifeh HK, Mourad YM, Chamoun CT.** « Infantile Cytomegalovirus-Associated Severe Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Case Report. *Children (Basel).* 2017 Nov 3; 4(11):94. »
- [144]. **Packman CH.** « The clinical pictures of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015; 42:317–24. »
- [145]. **Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH.** « Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion.* 2006; 46:741-53. »
- [146]. **Zanella A, Barcellini W.** « Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* 2014 Oct; 99(10):1547-54. »
- [147]. **Lechner K, Jäger U.** « How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 16:1831–8. »
- [148]. **Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB.** « Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol.* 1993 Dec; 44(4):237-42. »
- [149]. **Maung SW, Leahy M, Leary O', et al.** « A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013; 163:118–22 ».

- [150]. **Vagace JM, Bajo R, Gervasini G.** Diagnostic and therapeutic challenges of primary autoimmune haemolytic anaemia in children. *Arch Dis Child* 2014; 99:668–73. »
- [151]. **Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, et al.** « The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 125:232–9. »
- [152]. **Dierickx, D., Kentos, A., Delannoy, A.** « The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2015; 125, 3223_3229. »
- [153]. **S. Ducassou, G. Leverger, H. Fernandes et al.** « Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study. *Br J Haematol.* 2017 Jun; 177(5):751-758. »
- [154]. **Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R.** « Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect.* 2001; 43: 182-6. »
- [155]. **Davidson RN, Wall RA.** « Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7:657-60. »
- [156]. **Jaime-Pérez JC, Rodriguez-Martinez M, Gomez-de-Léon A, Tarin-Arzaga L, Gomez-Almaguer D.** « Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Arch Immunol Ther Exp.* 2013; 61:385-95. »
- [157]. **O’Connell N, Goodyer M, Gleeson M, Storey L, Williams M, Cotter M, et al.** « Successful treatment with rituximab and mycophenolate mofetil of refractory autoimmune hemolytic anemia posthematopoietic stem cell transplant for dyskeratosis congenital due to TINF2 mutation. *Pediatr Transplant.* 2014 ; 18(1):E22-24. »

- [158]. **Terrier B, Amoura Z, Ravaud P et al.** « Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010 Aug; 62(8):2458-66. »
- [159]. **Patel S, Kramer N, Rosenstein ED.** « Evolving connective tissue disease influenced by splenectomy: beneath the sword of Dameshek. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* 2010 Sep 1; 16(6):280-3. »
- [160]. **You YN, Tefferi A, Nagorney DM.** « Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg.* 2004 Aug; 240(2):286-92. »
- [161]. **Bleesing JJ, Straus SE, Fleisher TA.** « Autoimmune lymphoproliferative syndrome. A human disorder of abnormal lymphocyte survival. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:1291–310. »
- [162]. **Rao VK, Oliveira JB.** « How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2011; 118(22):5741–51. »
- [163]. **Rao VK, Dugan F, Dale JK, et al.** « Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2005; 129:534–8. »
- [164]. **Neven B, Magerus-Chatinet A, Florkin B, et al.** « A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood* 2011; 118(18):4798–807. »
- [165]. **Li M, Goldfinger D, Yuan S.** « Autoimmune hemolytic anemia in pediatric liver or combined liver and small bowel transplant patients: a case series and review of the literature. *Transfusion* 2012; 52:48–54. »

- [166]. **Miloh T, Arnon R, Roman E, et al.** « Autoimmune hemolytic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura in pediatric solid organ transplant recipients, report of five cases and review of the literature. *Pediatric Transplant* 2011; 15:870–8. »
- [167]. **Berentsen S.** « How I manage cold agglutinin diseases. *Br J Haematol* 2011; 153: 309–17. »
- [168]. **Petz LD.** « Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev* 2008; 22: 1–15. »
- [169]. **B. Bader-Meunier, G. Leverger,** « Anémies hémolytiques auto-immunes chroniques de l'enfant : vers de nouvelles approches thérapeutiques ? *Arch Pediatr.* 2006 Jun; 13(6):517-9. »
- [170]. **Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al.** « Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood.* 2003 ; 101:3857–3861. »

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
 - Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
 - Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
 - Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
 - Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أقران

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في الممثلة الطبية أحمد محمد علاية
بأن أحرس حياتي لخدمة الإنسانية
وأن أحترم أساتذتي وأمتري وأهم بالجميل الذي يستحقونه
وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي وأعلى حجة مريخي مدني الأول
وأن لا أخفي الأسرار المعمودة إلي
وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الفروض والتقاليد النبيلة لعمدة الطب
وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي
وأن أثور بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو
سياسي أو اجتماعي
وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 296

سنة: 2020

فقر الدم الانحلالي الذاتي عند الأطفال: دراسة بخصوص أربع حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة صوفيا بلعبد

المولودة في 14 أكتوبر 1994 بالخميسات

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: فقر الدم الانحلالي الذاتي – الأطفال – اختبار مضاد الغلوبولين المباشر – العلاج بالكورتيكوستيرويد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيبة

أستاذ طب الأطفال

مشرف

السيد التهامي بن وشان

أستاذ طب الأطفال

عضو

السيدة مارية الكبابري

أستاذة طب الأطفال

عضو

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي