

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique  
Université Djillali Liabès de Sidi-Bel-Abbès  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie



# Mémoire

**Filière :** Sciences Biologiques  
**Spécialité :** Biochimie-Immunologie  
**Présenté par :** M<sup>elle</sup> Idi Gambo Aicha

## THÈME

**L'Anémie Hémolytique Auto Immune chez l'enfant :  
Aspects épidémiologiques et thérapeutiques dans le service de  
pédiatrie du CHU de Sidi-Bel-Abbès**

**Devant le jury composé de :**

<b>Président :</b> M <sup>me</sup> Harir Noria	Professeur	UDL Sidi-Bel-Abbès
<b>Examinatrice:</b> M <sup>me</sup> Zemri Khalida	MCA	UDL Sidi-Bel-Abbès
<b>Encadreur :</b> M <sup>me</sup> Kanoun Khedoudja	MCA	UDL Sidi-Bel-Abbès
<b>Co-encadreur :</b> M <sup>elle</sup> Ouali Sihem	Doctorante	UDL Sidi-Bel-Abbès

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Et ma réussite ne dépend que d'Allah, en Lui je place ma confiance et c'est vers Lui que je reviens repentant» Verset 88, Sourate Hud.

## ***Remerciements***

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

A mon encadreur Madame ***Kanoun Khedoudja*** et à mon co-encadreur Dr ***Ouali Sihem***, vous me faites un grand honneur en ayant accepté de me guider le long de la réalisation de ce travail. Je ne trouverais certainement jamais assez de mots pour vous exprimer ma reconnaissance pour avoir accepté de diriger ce travail, pour votre patience, votre disponibilité et surtout vos judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion. Votre extrême gentillesse, vos compétences pratiques ainsi que votre disponibilité m'inspire une grande admiration et un profond respect. Puisse ce travail, représenter l'expression de ma grande estime et mes sentiments les plus sincères.

J'adresse mes sincères remerciements à tous mes professeurs, très spécialement à notre responsable de spécialité Madame ***Harir Noria***, qui malgré ses nombreuses obligations, a manifesté un grand intérêt et beaucoup de temps pour juger ce travail.

Mes remerciements vont également au Dr ***Zemri Khalida***, un professeur exceptionnel, gentil et aimant, qui m'honore en acceptant d'examiner ce travail.

Grand merci au Chef service, à toute l'équipe du service de pédiatrie du CHU de Sidi-Bel-Abbès, qui m'on accueilli les bras ouverts au niveau du service ; et qui on mit à ma disposition tous les dossiers, qui m'ont permis de réaliser la partie pratique de ce travail.

Merci à ma camarade et amie, M<sup>elle</sup> ***Bennour Fatima-Zohra***, pour sa disponibilité et son aide qu'elle m'a apporté lors de la rédaction de ce travail.

Je remercie tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

---

## Dédicace

Merci ALLAH (Mon Dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la patience d'aller jusqu'au bout et le bonheur de lever mes mains et dire « ALHAMDOULILLAH »

Je dédie ce modeste travail :

A mon père **Idi Gambo**, mon modèle et mon héros, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi papa. Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A ma mère **Mariama Adamou**, je ne saurais exprimer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu n'as cessé de me soutenir durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présents pour me consoler quand il le fallait.

Recevez ce travail en signe de ma profonde estime. Puisse le tout puissant, toi mon père et ma mère, vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

A mes frères et sœurs : **Nana Zayna, Zeinabou Hachimou et Aishatu Mansur Ahmed**, un seul mot « Merci », vos prières et vos conseils ont toujours éclairés mon parcours et guidé mes choix.

A mon encadreur M<sup>me</sup> **Kanoun Khedoudja**, un professeur très gentille, pour qui j'ai beaucoup d'admiration, merci pour votre patience.

A ma famille et mes chers amis, aucun mot ne saurait également exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers vous pour votre soutien, vos efforts et votre dévouement.

---

## Résumé

L'anémie hémolytique auto immune (AHAI) est une maladie très rare comparativement aux autres maladies auto-immune, malgré sa rare incidence, cette maladie reste la plus fréquente des anémies hémolytiques acquise. Cette maladie est beaucoup plus idiopathique que secondaire (69% idiopathique contre 31% secondaire).

Elle 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.

Nous avons réalisé une étude prospective portant sur 05 patients pris en charge dans le service de Pédiatrie du CHU de Sidi-Bel-Abbès sur une période allant de Février 2021 à Avril 2021. Ce travail a pour objectif d'étudier les paramètres épidémiologiques, clinique, paraclinique et thérapeutique des patients atteints d'anémie hémolytique auto immune chez l'enfant dans la région de Sidi-Bel-Abbès.

Il s'agit d'une population d'âge moyen de  $4 \pm 4.06$  ans avec un sexe ratio F/H de 1,5. Le diagnostic est évoqué en présence d'un syndrome anémique, qui a été le motif de consultation chez tous les patients, avec un taux d'hémoglobine moyen au moment du diagnostic compris entre  $5.0800 \pm 1.90578$  g/dL (4 g/dL et 8,40 g/dL), et le TDA a été positif dans 40% des cas.

La transfusion sanguine et la corticothérapie, qui constitue le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, ont été utilisées chez 100% de nos patients. Une réponse est observée chez tous les patients.

**Mots clé :** Anémie Hémolytique Auto Immune – Hémolyse – Enfant - Prise en Charge.

---

## Abstract

Autoimmune hemolytic anemia (AHAI) is a very rare disease compared to other autoimmune diseases, despite its rare incidence this disease remains the most common acquired hemolytic anemia. This disease is much more idiopathic than secondary (69% idiopathic against 31% secondary).

It is the most common extracorporeal hemolytic anemia in children. It designates, by definition, anemia secondary to the destruction of red blood cells by antibodies directed against the patient's autologous erythrocyte antigens.

The diagnosis is summed up, in practice, to the observation, during a hemolytic type anemia, of a positive DAT after exclusion of other causes of hemolysis.

We conducted a prospective study on 05 patients treated in the Pediatrics department of the UHC of Sidi-Bel-Abbès over a period from February 2021 to April 2021. The objective of this work is to study the epidemiological and clinical parameters, para-clinical and therapeutic of patients with autoimmune hemolytic anemia in children in the region of Sidi-Bel-Abbès.

It is a population with a mean age of  $4 \pm 4.06$  years with a sex ratio F / M of 1.5. The diagnosis is suggested in the presence of an anemic syndrome, which was the reason for consultation in all patients, with an average hemoglobin level at the time of diagnosis of between  $5.0800 \pm 1.90578$  g / dL (4 g / dL and 8, 40 g / dL), and DAT was positive in 40% of cases.

Blood transfusion and corticosteroid therapy, which is the first-line treatment, were used in 100% of our patients. A response is observed in all patients.

**Key words:** Auto Immune Hemolytic Anemia - Hemolysis - Child - Management.

---

## مُلَخَّصٌ

فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي (AHAI) هو مرض نادر جدًا مقارنة بأمراض المناعة الذاتية الأخرى ، على الرغم من ندرة حدوثه ، إلا أن هذا المرض لا يزال أكثر فقر الدم الانحلالي المكتسب شيوعًا. هذا المرض مجهول السبب أكثر بكثير من الثانوي (69% مجهول السبب مقابل 31% ثانوي). وهو أكثر شيوعًا عند الأطفال. وهو يحدد ، بحكم التعريف ، فقر الدم الثانوي الناتج عن تدمير خلايا الدم الحمراء بواسطة الأجسام المضادة الموجهة ضد مستضدات كريات الدم الحمراء الذاتية للمريض.

يتلخص التشخيص ، في الممارسة العملية ، في الملاحظة ، أثناء فقر الدم الانحلالي ، لاضطراب نقص الانتباه الإيجابي بعد استبعاد الأسباب الأخرى لانحلال الدم.

أجرينا دراسة استطلاعية على 05 مريضى تم علاجهم في قسم طب الأطفال في مستشفى سيدي بلعباس خلال الفترة من فبراير 2021 إلى أبريل 2021. الهدف من هذا العمل هو دراسة المعايير الوبائية، السريرية، والعلاجية لمرضى فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي لدى أطفال منطقة سيدي بلعباس.

هذا هو متوسط عدد السكان من  $\pm(4 \text{ إلى } 4.06)$  سنة مع نسبة الجنس (إ / ذ = 1.5). يُقترح التشخيص في حالة وجود متلازمة فقر الدم والتي كانت سبب الاستشارة في جميع المرضى ، حيث كان متوسط مستوى الهيموجلوبين في وقت التشخيص بين  $1.90578 \pm 5.0800$  جم / ديسيلتر (4 جم / ديسيلتر و 8 ، 40 جم / ديسيلتر)، وكان ADD موجبًا في 40 ٪ من الحالات.

تم استخدام نقل الدم والعلاج بالكورتيكوستيرويد ، وهو علاج الخط الأول ، في 100٪ من مرضانا. لوحظ وجود استجابة في جميع المرضى.

**الكلمات المفتاحية:** فقر الدم الانحلالي للمناعة الذاتية - انحلال الدم -

# Table des matières

**Remerciement**

**Dédicace**

**Résumé**

**Abstract**

مُلَاخَصَة

**Liste des Abréviations**

**Liste des Figures**

**Liste des Tableaux**

**Introduction**

## Partie bibliographique

Pages

### Chapitre I : Épidémiologie et physiopathologie de l’AHAI

A. Définition.....	3
I. Épidémiologie.....	3
II. Physiopathologie des AHAI .....	4
1 Généralités sur hémolyse. ....	4
1.1. Hémolyse physiologique.....	4
1.1.1. Hémolyse intra-tissulaire .....	4
1.1.2. Hémolyse intra-vasculaire....	5
1.2. Hémolyse pathologique ou hyper-hémolyse .....	5
1.2.1. Hémolyse extravasculaire.....	6
1.2.2. Hémolyse intra-vasculaire .....	7
2. Pathologie.....	8
A. Définition.....	8
2.1. Différentes étiologies des anémies hémolytiques.....	8
2.1.1. AH d’origine corpusculaire .....	8
2.1.2. AH d’origine extra-corpusculaire.....	10
3. Mécanisme de l’hémolyse auto-immune.....	11
3.1. Rôle de l’auto-anticorps.....	11
3.2. Pathogénèse.....	12
3.3. Classes des AAc et mode de destruction.....	12
3.3.1. Auto-anticorps « chauds ».....	12
3.3.2. Auto-anticorps « Froids ».....	14
4. Principales étiologies chez l’enfant.....	15
4.1 Anémie hémolytique à auto-anticorps chauds.....	15

---

4.1.1. AHAI-C idiopathique.....	15
4.1.2. Formes secondaires.....	15
4.2. Anémie hémolytique à auto-anticorps froid.....	16
4.3. Hémoglobinurie paroxystique « à frigore ».....	17

## **Chapitre II : Diagnostic et prise en charge de l’AHAI**

I. Diagnostic.....	18
1. Symptômes révélateurs.....	18
2. Examen clinique.....	18
2.1. Interrogatoire du patient .....	19
2.2. Examen physique.....	19
2.2.1 Diagnostic différentiel.....	19
3. Examen paraclinique.....	20
3.1 Hémogramme .....	20
3.1.1 Examen des hématies sur lame ou frottis sanguin.....	20
4. Examen biochimique .....	20
4.1 Myélogramme.....	20
4.2 Confirmation du caractère auto-immun de l’anémie.....	21
4.2.1 Test direct à l’antiglobuline (TDA) .....	21
II. Prise en charge thérapeutique.....	23
I. Traitement des anémies hémolytiques auto-immunes à auto anticorps « Chauds » .....	24
A. Traitement de première ligne .....	24
1. La transfusion.....	24
2. La corticothérapie.....	25
2.1 Prednisone.....	25
B. Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne .....	26
1. Anticorps anti-CD20 (rituximab).....	26
2. Splénectomie.....	26
3. Agents cytotoxiques ou immunosuppresseurs.....	27
3.1 Ciclosporine A.....	27
3.2 Sirolimus.....	27
4. Immunoglobulines intraveineuses.....	28
II. Traitement de l’AHAI à auto-anticorps froids.....	28

## Partie Expérimentale

### Chapitre III : Patients et Méthodes

I.	Objectifs du travail .....	30
II.	Type et population d'étude.....	30
1.	Critères d'inclusion .....	30
2.	Critères d'exclusion .....	30
3.	Recueil des données.....	30
4.	Analyses des données.....	30

### Chapitre IV : Résultats et Discussions

I.	Présentation épidémiologie.....	31
1.	Répartition selon la tranche d'âges.....	31
2.	Répartition des cas selon le sexe.....	31
3.	Répartition selon les années.....	32
II.	Présentation clinique .....	32
1.	Répartition selon les antécédents .....	32
2.	Répartition selon le motif d'hospitalisation.....	32
2.1	Hépatomégalie et Splénomégalie.....	32
III.	Présentation biologique.....	33
1.	Répartition selon le taux d'hémoglobine.....	33
2.	Répartition selon le groupe sanguin.....	34
3.	Répartition selon le TDC.....	34
IV.	Données thérapeutiques.....	34
1.	Répartition selon la prise en charge thérapeutique.....	35
1.1	La transfusion .....	35
1.2	La corticothérapie.....	35
2.	Répartition de l'aspect évolutif selon la thérapie.....	35
	Discussion .....	36
1.	Présentation de l'étude et le lieu de l'étude.....	36
2.	Sur le plan épidémiologique .....	36
3.	Sur le plan clinique .....	37
4.	Sur le plan biologique .....	37
5.	Sur le plan thérapeutique .....	38
	<b>Conclusion</b> .....	39
	<b>Références bibliographiques</b> .....	40
	<b>Annexes</b> .....	46

---

## Liste des Abréviations

**AAc** : Auto-anticorps

**Ac** : Anticorps

**ADCC** : Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps

**Ag** : Antigènes

**AH** : Anémie Hémolytique

**AHAI** : Anémie Hémolytique Auto Immune

**AHAI-C** : Anémie Hémolytique Auto Immune Chaude

**AHAI-F** : Anémie Hémolytique Auto Immune Froide

**AF** : Agglutine Froide

**ATCD** : Antécédents

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**C** : Complément

**CAM** : Complexe d'Attaque Membranaire

**CGR** : Culot de Globules Rouges

**CEH** : Cycle entéro-hépatique

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CMV** : Cytomégalovirus

**CEREVANCE** : Centre de Référence des Cytopénies Auto Immunes de l'Enfant

**DICV** : Déficit Immunitaire Commun Variable

**EBV** : Epstein-Barr Virus

**Fc** : Fragment Cristallisable

**FC** : Fréquence Cardiaque

**Fc $\gamma$**  : FragmentCristallisable Gamma

**FC** : Fréquence Cardiaque

---

**GR** : Globule Rouge

**G6PD** : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

**Hb** : Hémoglobine

**HbS** : Hémoglobine Sickle

**HPM** : Hépatomégalie

**Ig** : Immunoglobuline

**IgG** : Immunoglobuline G

**IgM** : Immunoglobuline M

**IgA** : Immunoglobuline A

**IgIV** : Immunoglobuline Intraveineuse

**LES** : Lupus Erythémateux Systémique

**LT** : Lymphocyte T

**LB** : Lymphocyte B

**LDH** : Lacticodéshydrogénase

**MAI** : Maladie Auto-Immune

**MAT** : Microangiopathie Thrombotique

**MSH** : Microsphérocytose héréditaire

**NK** : Natural Killer

**PK** : Pyruvate Kinase

**PLV** : Protéine aux Lait de Vache

**PTI** : Purpura Thrombopénique Immunologique

**SE** : Syndrome d'Evans

**SMG** : Splénomégalie

**SRE** : Système Réticulo-endothélial

**TCD** : Test de Coombs Direct

**TDA** : Test Direct de l'Antiglobuline

---

**TA :** Tension Artérielle

**VIH :** Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VZV:** Virus de la Varicelle et du Zona

## Liste des Figures

	Pages
<b>Figure.01</b> :Hémolyse intra tissulaire.....	4
<b>Figure.02</b> : Schéma d'hémolyse intra vasculaire.....	5
<b>Figure.03</b> : Hyper-hémolyse extra vasculaire.....	6
<b>Figure.04</b> : Hyper-hémolyse intra-vasculaire.....	7
<b>Figure.05</b> : Grandes étiologies des AHAI .....	8
<b>Figure.06</b> : Modalités de destruction des GR lors des hémolyses médiées par les Ac chauds .....	14
<b>Figure.07</b> : Hémolyse intra et extravasculaire médiée par les AAc froids de type IgM.....	14
<b>Figure.08</b> :Frottis de sang périphérique avec microsphérocytes .....	19
<b>Figure.09</b> :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).....	21
<b>Figure.10</b> :Exemple d'anémie hémolytique auto-immune avec un revêtement par des IgG et des IgA. Illustration des cartes de <i>gel test</i> utilisant les cinq anticorps pour détecter les anémies hémolytiques auto-immunes.....	22
<b>Figure.11</b> : Exemple de revêtement érythrocytaire par des IgG seules ou par du C3d.....	22
<b>Figure.12</b> : Réactif de Coombs mono spécifique.....	22
<b>Figure.13</b> : Résumé de la prise en charge et du suivi de l'AHAI chez l'enfant.....	24
<b>Figure.14</b> : Prednisone .....	25
<b>Figure.15</b> : Mode d'action du rituximab.....	26
<b>Figure.16</b> : schéma de traitement de l'AHAI à Ac « chauds » chez l'enfant selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins élaboré par le CEREVANCE en 2017, montrant la place des différentes lignéesthérapeutiques.....	28
<b>Figure.17</b> : Prise en charge de la maladie chronique des agglutinines.....	29
<b>Figure.18</b> : Répartition des patients selon les tranches d'âges.....	31
<b>Figure.19</b> : Répartition des cas selon le sexe.....	31
<b>Figure.20</b> : Répartition des cas selon l'hépatomégalie.....	33
<b>Figure.21</b> :Répartition des cas selon la splénomégalie.....	33
<b>Figure.22</b> : Répartition selon le TDC positif.....	34

---

## Liste des Tableaux

	Pages
<b>Tableau.01</b> : Récapitulatif des différentes étiologies.....	9
<b>Tableau.02</b> : Récapitulatifs des différentes étiologies.....	11
<b>Tableau.03</b> : Répartition selon les années.....	32
<b>Tableau.04</b> : Répartition selon les antécédents médicaux.....	32
<b>Tableau.05</b> : Répartition des cas selon le taux d'hémoglobine.....	34
<b>Tableau.06</b> : Répartition selon le groupe sanguin .....	34
<b>Tableau.07</b> : Répartition selon la transfusion.....	35
<b>Tableau.08</b> : Tableau comparatifs entre les différentes séries.....	36
<b>Tableau.09</b> : Tableau comparatif (signes cliniques) entre les différentes séries.....	37
<b>Tableau.10</b> : tableau comparatif (taux d'Hb) entre les différentes séries.....	37

---

## Introduction

L'AHAI est l'une des premières pathologies ayant été reconnue comme MAI (**Leddy et al., 1993 ; Robak, 2004**). C'est une maladie du sang qui se caractérise par une diminution anormale du nombre de globules rouges (GR) (**Anonyme.01**).

Il s'agit d'une destruction des globules rouges par des auto-anticorps. L'AAc par sa fixation à un auto-antigène érythrocytaire et éventuellement son activation du complément, peut être facilement décelé par le test de Coombs direct (**Leporrier, 2008**). Cependant, il existe des AHAI à TCD négatif (**Baek et al., 2011**).

L'AHAI fait partie d'une catégorie de maladie peu fréquente qui peut apparaître à n'importe quel âge. Elle concerne d'avantage les femmes que les hommes. De plus, dans environ la moitié des cas, son origine peut ne pas être déterminée (anémie hémolytique auto-immune idiopathique). Les causes précises de la survenue de cette hémolyse auto-immune ne sont pas connues chez la plupart des patients qui sont atteints d'AHAI.

On distingue plusieurs formes d'AHAI en fonction des caractéristiques de l'anticorps responsable de la maladie. Le plus souvent, il s'agit d'anémies hémolytiques auto-immunes dites à « anticorps chauds ». Ces anticorps deviennent actifs à une température comprise entre 35 °C et 40 °C. À l'inverse, il existe des AHAI dites à « anticorps froids » au cours desquelles la destruction des globules rouges est déclenchée par l'exposition au froid (leur activité étant maximale aux alentours de +4°C). L'AHAI n'est ni contagieuse ni héréditaire. (**Anonyme.01**).

Son diagnostic repose sur trois étapes essentielles qui sont : la mise en évidence de l'anémie : Le taux d'hémoglobine dans le sang qui est également mesuré. Il est compris normalement à l'âge adulte entre 12 à 16 g/dL chez la femme et 13 à 18 g/dL chez l'homme. Au cours d'une AHAI, ce taux peut chuter brutalement, de façon rapide ou importante, parfois jusqu'à moins de 5 g/dL. Ensuite, l'existence d'une destruction accélérée des globules rouges (hémolyse) qui se confirme par d'autres tests sanguins (dosage du taux de LDH, de la bilirubine, de l'haptoglobine) et également le taux de réticulocytes dans le sang (cellules sanguines qui correspondent à des formes jeunes de globules rouges), augmenté en cas d'hémolyse. Enfin, la mise en évidence d'auto-anticorps dirigés contre les propres globules rouges de la personne atteinte repose sur un test sanguin simple et rapide, appelé test direct à l'anti globuline ou encore test de Coombs direct. Si ce test est positif et qu'il n'existe pas d'autre cause identifiable d'anémie, le diagnostic d'AHAI est dans ce cas confirmé (**Anonyme.02**).

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

En termes de traitement, après 50 ans de stagnation thérapeutique, la venue des anticorps anti-CD20 représente une avancée significative dans la prise en charge de cette maladie (**Rigal, 2011**).

L'objectif de cette étude est de :

- préciser les bases physiopathologiques des AHAI,
- mieux préciser les caractéristiques,
- les diagnostics et les modalités de la prise en charge des AHAI.

---

# Partie Bibliographique

---

---

---

# Epidémiologie et Physiopathologie

---

---

## A. Définition

L'AHAI fait partie des anémies hémolytiques extracorporelle, provoquée par la fixation d'anticorps, dirigés contre des auto-antigènes exprimés à la surface des globules rouges, responsables de leur destruction prématurée provoquant ainsi une anémie plus ou moins sévère. Ces anticorps sont révélés par la pratique du test de Coombs (**Philippe, 2007**).

### I. Épidémiologie

L'AHAI est un événement rare, dont l'incidence annuelle dans la population générale est de 1 à 3/100 000. Sa prévalence est de 17/100 000 (**Baek, 2011 ; Michel, 2008 ; Michel, 2011**). Cette pathologie est plus rare chez l'enfant et diffère de la forme adulte. Bien qu'il s'agisse d'une affection rare, elle représente la forme la plus fréquente d'hémolyse extracorporelle chez l'enfant (**Aladjidi et al., 2011**).

Cette incidence annuelle est à peu près la même dans les différents pays : 1/75 000 au Danemark, 1/80 000 aux États-Unis 2,6/ 100 000 habitants par an en Suède. En Angleterre l'incidence est inférieure à 2/ 100 000 habitants avant l'âge de 40 ans et s'élève à 2 pour 100 000 à 70 ans (**Rochant, 2000**).

Les enfants comme les adultes peuvent être atteints, depuis les premiers mois de la vie jusqu'à plus de 80 ans ; mais les formes idiopathiques sont plus volontiers des sujets jeunes entre 15 et 30 ans, les formes secondaires se voient plus volontiers chez les sujets âgés.

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

Les AHAI à AAc chaud représentent la majeure partie des AHAI de l'enfant. Les AHAI froides et la PCH sont exceptionnelles chez l'enfant (**Teachey et Lambert, 2013**). La prédominance idiopathique ou secondaire de l'AHAI pédiatrique diffère selon les auteurs (**Teachey et Lambert, 2013 ; Sudha, 2011**). Chez l'enfant, la prévalence est masculine (**Michel, 2011**). L'incidence chez le nouveau-né reste très exceptionnelle (**Motta et al., 2003**)

## II. Physiopathologie des AHAI

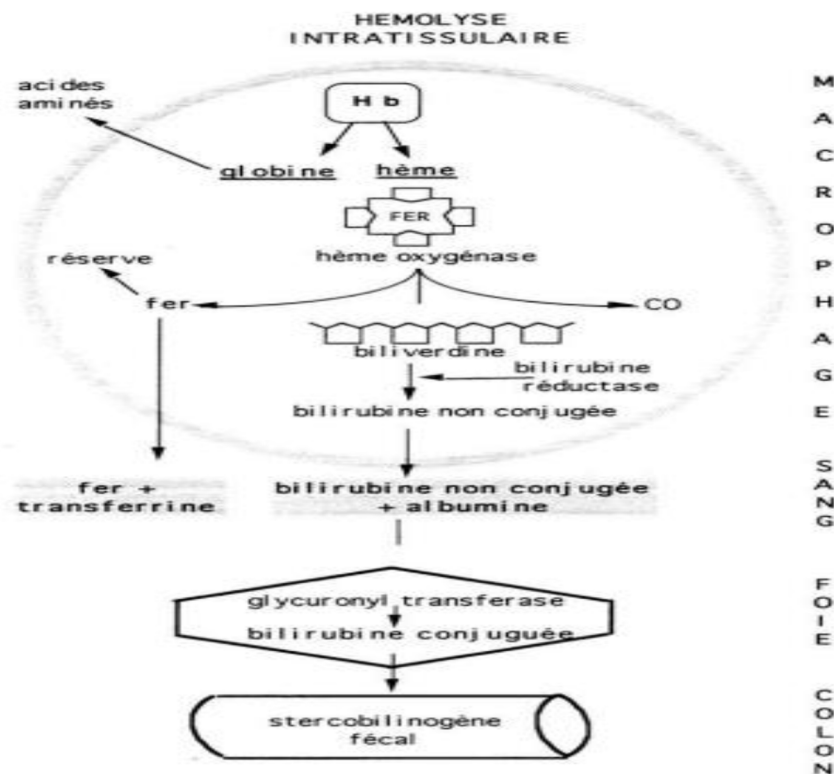
### 1. Généralités sur hémolyse

#### 1.1. Hémolyse physiologique

L'hémolyse est le phénomène irréversible par lequel les GR sont détruits après une durée de vie moyenne de 120 jours, et libèrent leur contenu hémoglobinique dans le milieu extérieur. Elle est compensée immédiatement par la moelle osseuse, sans répercussions cliniques ni biologiques. La perte physiologique journalière est estimée entre 1 et 2 % de la masse globulaire totale. L'hémolyse physiologique est un phénomène essentiellement intra-tissulaire, et une faible partie (10 à 20%) est intravasculaire (**Gérard, 2006**).

##### 1.1.1. Hémolyse intra-tissulaire

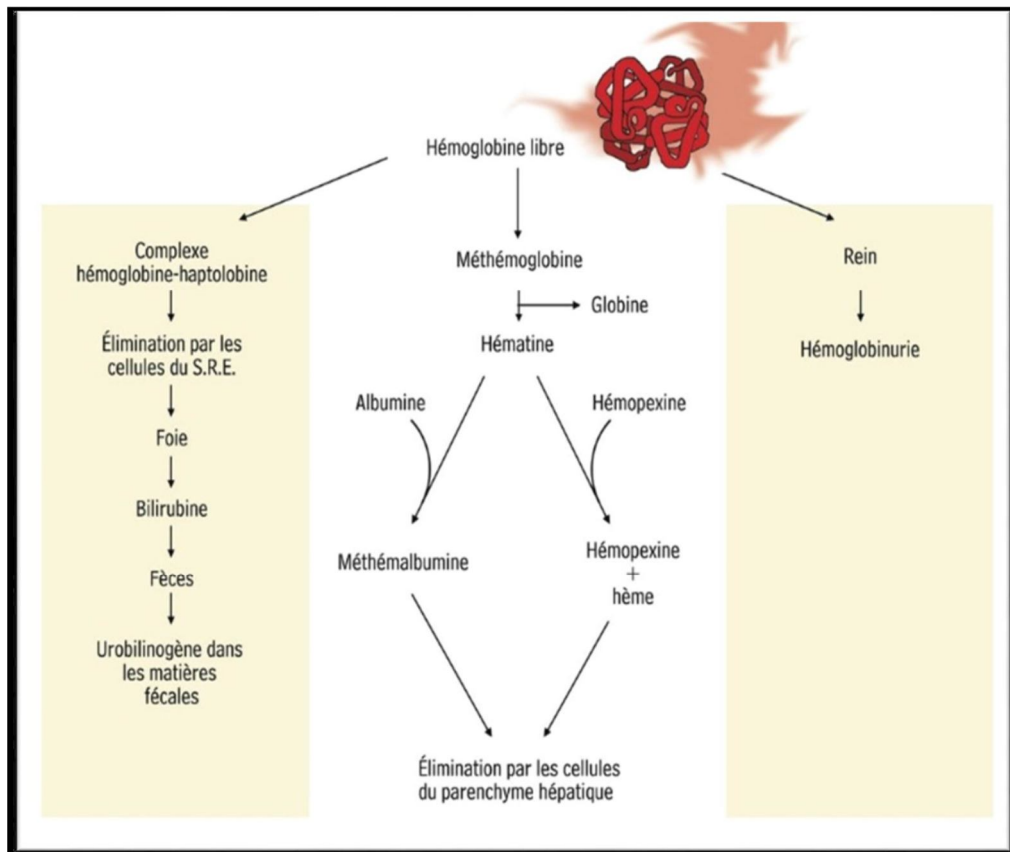
Les GR âgés, après une durée de vie normale de 120 jours, sont phagocytés par les macrophages du système des phagocytes mononucléés. Chez le sujet normal, la majorité des GR sont détruits dans les macrophages de la moelle osseuse (minimum 50%). Le reste de l'hémolyse se répartit dans l'organisme, en particulier dans la rate et le foie (**Figure.01**) (**Anonyme.04**).



**Figure.01** :hémolyse intra tissulaire(**Gérard, 2006**)

### 1.1.2. Hémolysse intra-vasculaire

Une faible partie de l'hémolyse se déroule au sein même de la circulation sanguine. 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. Même en cas d'hémolyse intra-vasculaire, 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 (**Figure.02**) (**Gérard, 2006**).



**Figure.02** : Schéma d'hémolyse intra vasculaire (**Roselyne et al., 2008**)

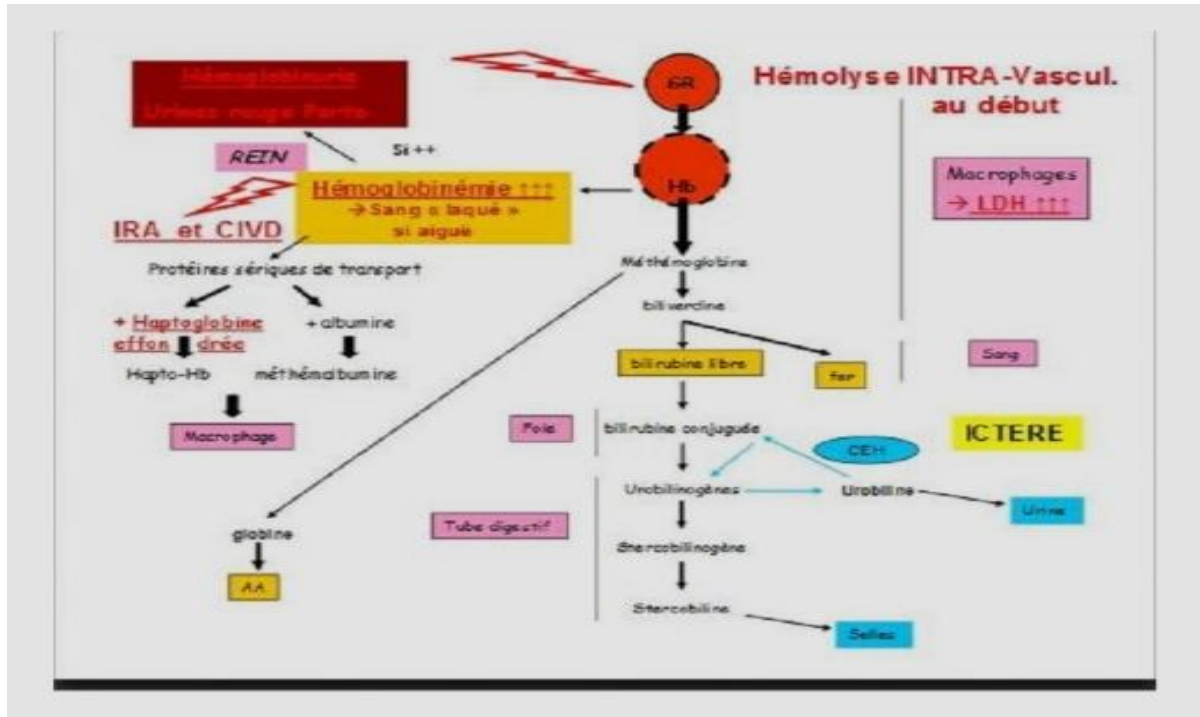
### 1.2 Hémolysse pathologique ou hyper-hémolyse

C'est la destruction précoce et exagérée des GR circulants. Elle sera responsable d'une anémie hémolytique.

L'hémolyse pathologique peut se produire à l'extérieur ou à l'intérieur même de l'espace vasculaire. Ceci dépend du mécanisme causal et de la brutalité avec laquelle la membrane érythrocytaire est attaquée (**Levy et al., 2008**).



Cette forme d'hémolyse témoigne toujours d'une agression beaucoup plus rapide de la membrane érythrocytaire, par des mécanismes qui peuvent être aussi bien physiques, (Exemple : fragmentation par une valve artificielle) que chimiques (toxines, médicaments oxydants) ou immunologiques (anticorps fixant le complément) (**Figure.04**) (**Gérard, 2006 ; François et Pierre, 2006**).



**Figure.04** : Hyper-hémolyse intra-vasculaire (Anonyme.03).

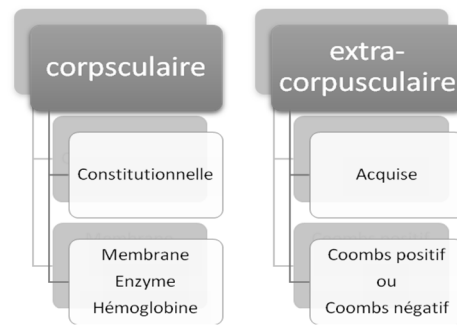
## 2. Pathologie

### 2.1. 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. (**Figure.05**)



**Figure.05** : Grandes étiologies des AHAI

## 2.2 Différentes étiologies des anémies hémolytiques

### 2.2.1 AH d'origine corpusculaire

Les anomalies et les exemples d'AH d'origines corpusculaires sont résumés dans le (Tableau.01).

#### a) Anomalies de la membrane

- **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 (**Guiton, 2008**).
- **Elliptocytose héréditaire** de transmission toujours autosomique dominante (**Delaunay, 2004**).

#### b) 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 (**Baysal et Canver, 1995**).

- **Anomalies qualitatives** conduisant à la production d'une Hb de structure anormale, 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,  $\alpha$ -thalassémies,  $\beta$ -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. (**Baysal et Canver, 1995**).

### c) Erythro-enzymopathies

- **Déficit en pyruvate kinase**

La PK est une des enzymes de la voie d'Embden-Meyerhof (glycolyse aérobie), 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 de possibles manifestations néonatales.

- **Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase**

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

**Tableau.01** : Récapitulatif des différentes étiologies (corpusculaires)

Origine	Anomalies	Exemples
Corpusculaires	Anomalie de la membrane	MSH Elliptocytose héréditaire
	Hémoglobinopathies	Drépanocytose Maladies de Cooley
	Erythro-enzymopathies	PK
		G6PD

### 2.2.2 AH d'origine extra-corpusculaire

Les causes et les exemples d'AH d'origine extra corpusculaires sont résumés dans le (**Tableau.02**).

#### a) Agressions toxiques

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.

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

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

- . **Toxiques animaux:** venins de serpents et d'araignées.
- . **Toxiques végétaux:** champignons
- . **Toxiques physiques :** noyade, brûlures, gelures étendues et radiations ionisantes.

#### b) 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 foeto-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 (**Anonyme.04**).

#### c) Agressions mécaniques

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

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. (**Anonyme.05**)

#### d) Causes infectieuses

La première est l'hémolyse accompagnant l'infection à *Plasmodium* en particulier dans la forme à *Plasmodium falciparum* (**Philipp et Pasvol 1992**). 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.

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 (**Anonyme.05**).

**Tableau.02** : Récapitulatifs des différentes étiologies (extra-corporelles)

Origine	Causes	Exemples
Extra-corporelle	Agressions toxiques	Chlorates, Benzène, Plomb Radiations ionisantes
	Agressions immunologiques	Allo-immune, auto-immune
	Agressions mécaniques	Micro-angiopathie thrombotique
	Causes infectieuses	La Babésiose, la Trypanosomiase

### 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 » (AHAIC), 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 (**Mollison, 1959**).
- 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.
- 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 (**Rosse, 1971**).

#### 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 (**Youinou et Renaudinau, 2006**).

La pathogénèse de l'AHAI est un processus complexe en plusieurs étapes impliquant non seulement les AAC, mais aussi divers effecteurs du système immunitaire, y compris le système de complément, les macrophages et les lymphocytes B et T (**Mqadmi et al., 2005 ; Semple et Freedman, 2005**).

À l'issu de la sélection centrale chez le sujet sain, les LT et les LB reconnaissent avec une faible affinité les Ag du soi, ainsi que des AAc de type IgM, IgG et IgA de faible concentration (**Bonnotte, 2010 ; Hoffman, 2006**).

Parmi les mécanismes conduisant à la rupture de l'auto-tolérance au cours de l'AHAI, on distingue la mutation du facteur de transcription AIRE, la perturbation du réseau idiotype/anti-idiotpe, la dysrégulation de la voie apoptotique Fas/Fasligand et l'hyperproduction d'interféron  $\alpha$  au cours du Lupus (**Bonnotte, 2004 ; Menshikov et Leporrier, 2008**).

Les agents infectieux tels que le *Mycoplasme pneumoniae* et l'EBV, peuvent causer des AHAI par mimétisme antigénique des Ag i, I et P (**Michelle, 2008**). 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 de l'hémolyse et des traitements. Par contre, la nature de l'isotype (IgG, IgM...) conditionne l'affinité du macrophage pour le fragment Fc et la capacité d'activer le complément.

#### 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 (**Stahl et Sibrowski, 2005**).

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 $\gamma$  ou la formation d'un complexe Ac-Ag, entraînant l'activation de la voie classique du complément (**Sokol *et al.*, 1992 ; Packman, 2008**).

#### a) Opsonisation et phagocytose des hématies

Les GR sensibilisés par les IgG chauds sont principalement détruits par érythrophagocytose via les récepteurs Fc $\gamma$ . L'organe électif de cette destruction globulaire est la rate, où les cellules sont arrêtées dans la rate au niveau des cordons de Billroth et phagocytées par les macrophages (**Packman, 2008 ; Rochant, 1999**).

Bien que les IgG ne fixent pas le complément, la présence d'IgG est associée une fois sur deux 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 (**Dacie, 1997**).

L'organe électif de séquestration des hématies sensibilisées par le complément est le foie où la phagocytose a lieu dans les cellules de Kupffer. Lorsque les GR sont sensibilisés à la fois par des IgG et du C, les deux agissent en concert pour augmenter la séquestration et la phagocytose des GR.

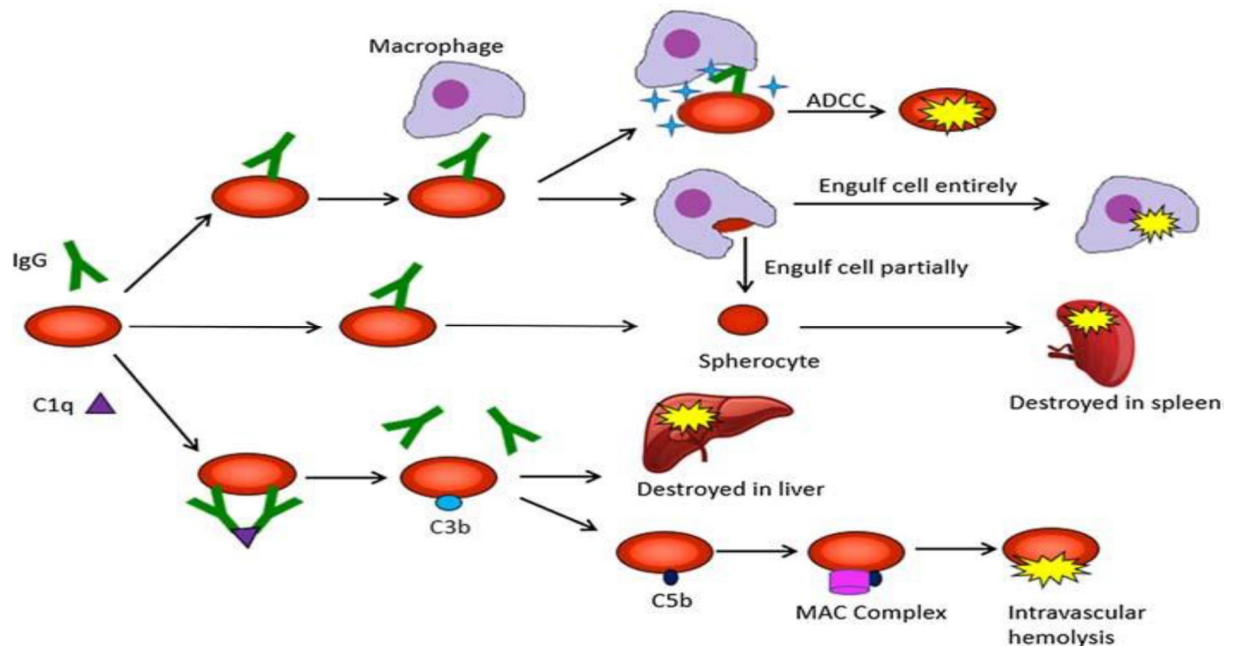
Généralement, l'adhérence aux macrophages entraîne la phagocytose des GR en entier, mais parfois elle ne concerne qu'une partie des GR, laissant échapper un fragment de cellule qui, du fait de l'excès de membrane prend une forme sphérique. Ces sphérocytes, plus rigides que des hématies normales, sont libérés dans la circulation mais repris et détruits au fur et à mesure de leurs passages itératifs dans la rate (**Rochant, 1999**).

#### **b) Cytotoxicité dépendante des anticorps**

L'ADCC peut-être aussi une autre modalité de destruction globulaire par les cellules 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 (**Rochant, 1999**).

#### **c) 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, soit la voie alterne, causant une hémolyse intravasculaire via la protéine C5b et le recrutement du CAM (**Figure.06**) (**Larkin et al., 2020**).

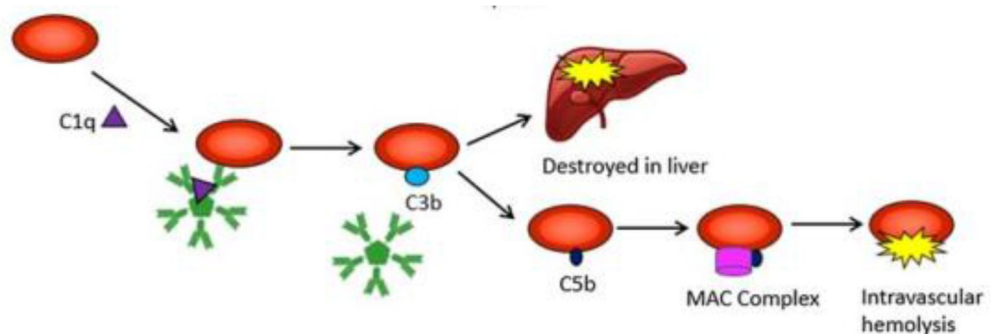


**Figure.06:** Modalités de destruction des GR lors des hémolyses médiées par les Ac chauds (IgG) (Larkin *et al.*, 2020).

### 3.3.2. Auto-anticorps Froids

Les AAC froids, encore appelés 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 caractérisées 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 (Dacie, 1975).

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 CAM. Cette dernière possibilité reste un mécanisme mineur si le dosage d'IgM est faible (Figure.07) (Jean François et Nydegger, 2009).



**Figure.07 :** Hémolyse intra et extravasculaire médiée par les AAC froids de type IgM (Larkin *et al.*, 2020).

---

## 4. Principales étiologies chez l'enfant

L'AHAI de l'enfant est le plus souvent aiguë et d'installation rapide. Les formes chroniques sont plus rares et se caractérisent par une installation insidieuse (**Buchanan *et al.*, 1976**)

### 4.1 Anémie hémolytique à auto-anticorps chauds

L'AHAI à AAc chaud constitue 70 à 90 % des AHAI de l'enfant. Elle est causée par des IgG, plus rarement par des IgM et des IgA (**Aladjidi *et al.*, 2011**). Les formes secondaires représentent 50 % de l'ensemble des AHAI-C pédiatrique (**Michel, 2008**).

#### 4.1.1. AHAI-C idiopathique

La forme idiopathique de l'AHAI chez l'enfant se présente généralement de manière aiguë avec une installation brutale, mais rapidement résolutive (négativation du TCD en quelques semaines). Les rechutes sont possibles.

Le SE concerne 13 à 73 % des AHAI de l'enfant. Il s'agit d'une cytopénie auto-immune idiopathique, définie par la survenue simultanée ou décalée d'une AHAI et d'un PTI. La deuxième cytopénie peut apparaître jusqu'à 10 ans après et il s'agit le plus souvent de l'AHAI (**Aladjidi *et al.*, 2011**).

#### 4.1.2. Formes secondaires

##### ➤ Maladies auto-immunes.

Parmi les affections auto-immunes incriminées chez l'enfant, on retrouve le LES (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 (**Michel, 2008 ; Aladjidi *et al.*, 2011 ; Kuman *et al.*, 2009**).

##### ➤ Déficit immunitaire.

Chez l'enfant, les déficits immunologiques primitifs s'associent à une AHAI ou un PTI dans 5 à 10 % des cas (**Aladjidi *et al.*, 2011**). Parmi les déficits immunologiques concernés on retrouve le DICV, l'agammaglobulinémie congénitale et le syndrome de déficit immunitaire acquis (**Leporrier, 2008**).

---

➤ **Infections**

L'AHAI à AAc chauds peut être secondaire aux infections chroniques telles que l'hépatite C, la Tuberculose, la Syphilis et la Brucellose (Michel, 2008 ; El Koumi *et al.*, 2013). Elle est aussi observée au cours de la mononucléose infectieuse (1/1000 des cas) et de la Leishmaniose viscérale (Leporrier, 2008). L'infection par le VIH peut être responsable d'AHAI au stade d'immunodéficience acquise. Les AAc sont de type chaud ou mixte (Amid et Leung, 2013). 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 (Housseini *et al.*, 2014).

➤ **Médicaments**

L'hémolyse immunologique induite par les médicaments est rare (1 cas par million). Trois principaux groupes sont responsables : les antibiotiques (42 %) ; les anti-inflammatoires (15 %) ; les anticancéreux (11 %) (Garratty, 2009).

➤ **Hémopathie malignes.**

Chez l'enfant, l'AHAI est rarement rencontrée dans les hémopathies. Elle peut être observée dans les leucémies aiguës et le syndrome myélodysplasique. Elle peut survenir au cours des lymphomes non hodgkinien à un stade avancé et à moindre fréquence au cours des lymphomes hodgkiniens (Dimou *et al.*, 2012).

#### 4.2 Anémie hémolytique à auto-anticorps froids

Les AHAI à AAc froids (AHAI-F) de l'enfant sont aiguës et transitoires contrairement à l'AHAI-F de l'adulte qui sont considérées comme un phénomène paranéoplasique chronique (Aladjidi *et al.*, 2011). Elles sont occasionnées par une infection et l'anémie est moins sévère que dans les AHAI-C (Teachey et Lambert 2013). Elles se développent typiquement suite à une infection virale.

Chez l'enfant, les agglutinines froides sont polyclonales (mélange kappa lambda) et généralement de spécificité i (Gertz, 2006 ; Roelcke, 1971). La sensibilisation des GR par les IgM se fait au niveau des extrémités lorsque la température corporelle atteint les 30°C.

➤ **Infections**

La principale infection en cause est la pneumonie atypique causée par *Mycoplasma pneumoniae* chez les adolescents (Michel, 2008 ; Teachey et Lambert, 2013). Les AHAI-F peuvent aussi être secondaires à la Listériose, le Paludisme, la Leishmaniose, l'infection à

---

CMV, à EBV, à VIH, au VZV, à adénovirus, à *Treponema pallidum* et à *Escherichia coli* (**Leporrier, 2008**). Des cas secondaires à la Brucellose ont été rapportés (**Bourantas et al., 2010**).

### 4.3 Hémoglobinurie paroxystique « à frigore »

L'hémoglobinurie paroxystique « à frigore » (PCH) est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte (**Teachey et Lambert, 2013**). Elle est secondaire à une infection virale et se manifeste par une hémolyse intravasculaire aiguë (**Michel, 2008**). L'épisode est inauguré par une fièvre accompagnée de frissons, de douleurs des membres inférieurs, du dos et de l'abdomen et d'une hémoglobinurie avec pâleur et ictère (**Sanford et Roseff, 2010**). La crise est déclenchée par le froid sans acrocyanose. L'hémolyse peut être fatale dans certains cas.

---

---

# Diagnostic et Prise en Charge

---

---

## I. Diagnostic

Il existe plusieurs modalités cliniques de la découverte d'une anémie hémolytique auto-immune, selon que les modalités d'installation soient aiguës, subaiguë ou insidieuse. Mais elle est souvent découverte tardivement surtout si son installation est insidieuse. (**Rigal, 2011**). Établir un diagnostic d'AHAI ne pose habituellement pas de problème.

### 1. Symptômes révélateurs

Les manifestations cliniques révélatrices sont initialement peu spécifiques chez le jeune enfant : vomissements, douleurs abdominales, fièvre, enfant grognon, difficultés d'alimentation (**Has, 2017**).

- **Présentation aiguë et brutale** : fièvre, frissons, douleurs lombaires, modifications de la coloration des urines « foncés », 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, hépatite cholestatique avec sludge vésiculaire. La défaillance cardiaque est rare chez l'enfant.

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. (**Aladjidi, 2006**).

### 2. Examen clinique

#### 2.1. Interrogatoire du patient

Les interrogatoires du patient et l'âge de survenue permettent d'orienter le diagnostic, vers une cause constitutionnelle d'origine génétique: hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie,...), déficit enzymatique du GR (G6PD, PK), maladie de la membrane érythrocytaire (Elliptocytose, stomatocytose...).

L'AHAI est la première cause d'anémie hémolytique aiguë acquise de l'enfant dont l'âge médian de survenue est de 4 ans (**Has, 2017**).

Les données de cet interrogatoire 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 (**Has, 2017**).
- ATCD personnels : ictère néonatal prolongé, prématurité, épisode infectieux récent ou actuel, prise médicamenteuse ou de toxique, déficit immunitaire.

## 2.2. Examen physique

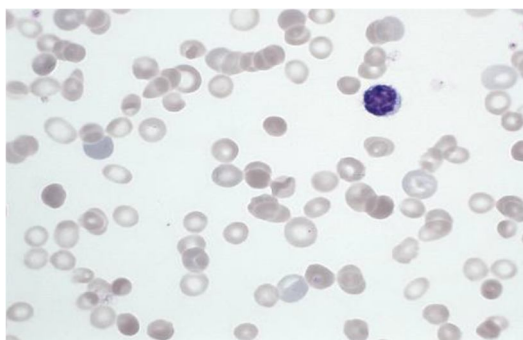
Les manifestations en rapport avec l'anémie dominant habituellement les symptômes et l'examen physique note essentiellement :

- La pâleur : généralisée, cutanée et muqueuse, surtout nette 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 (**Aladjidi, 2006**).
- Parfois, l'ictère cutanéomuqueux prédomine, voire la modification de coloration des urines (urines foncées) témoignant de l'hémolyse intravasculaire.
- La splénomégalie peut être notée, témoignant l'ancienneté de l'hémolyse.

### 2.2.1 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 (**Sacha, 2010**). 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 pour le diagnostic MSH (**Figure.08**).

Le principal diagnostic différentiel du SE est la MAT et en particulier le purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun. 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 (**Has, 2017**).



**Figure.08** : Frottis de sang périphérique avec microsphérocytes (**Anonyme.06**).

### 3. Examen paraclinique

En dehors d'un interrogatoire détaillé et un examen clinique approfondi, les examens paracliniques ont une importance primordiale dans le diagnostic de l'AHAI. Le diagnostic de laboratoire repose essentiellement, sur les signes biochimiques d'hémolyse et sur la détection d'auto-anticorps dirigés contre les érythrocytes par des méthodes immuno hématologiques (Sacha, 2010).

#### 3.1.Hémogramme

L'hémogramme permet de quantifier et de qualifier les différentes lignées sanguines (érythrocytes, leucocytes et plaquettes).

En présence d'une anémies, 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 (Pierre, 2007).

##### 3.1.1 Examen des hématies sur lame ou frottis sanguin

L'élaboration du frottis sanguin est une étape importante au diagnostic. Il fournit des informations qualitatives non visibles sur l'automate, et constitue un examen fondamental à réaliser en urgence en présence de toute hémolyse. 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 (Sokol *et al.*, 1992).

### 4. Examen biochimique

La recherche de stigmates d'hémolyse est indispensable dans le cas où elle permet d'évaluer la signification clinico-biologique d'un TDA positif (Ben Amor *et al.*, 2019).

- L'haptoglobulinémie est très 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 % (Michel, 2008).
- Le dosage de la LDH est également 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 (Pierre, 2007).

#### 4.1 Myélogramme

Le myélogramme, appelé également médullogramme, est une étude quantitative et qualitative des différentes cellules de la moelle osseuse. Il est réalisé en principe à la suite d'un hémogramme ayant mis en évidence des perturbations. Le myélogramme met en évidence une hyperplasie de la lignée érythroblastique. Cependant, il est possible d'observer une érythroblastopénie (Guitton *et al.*, 2006).

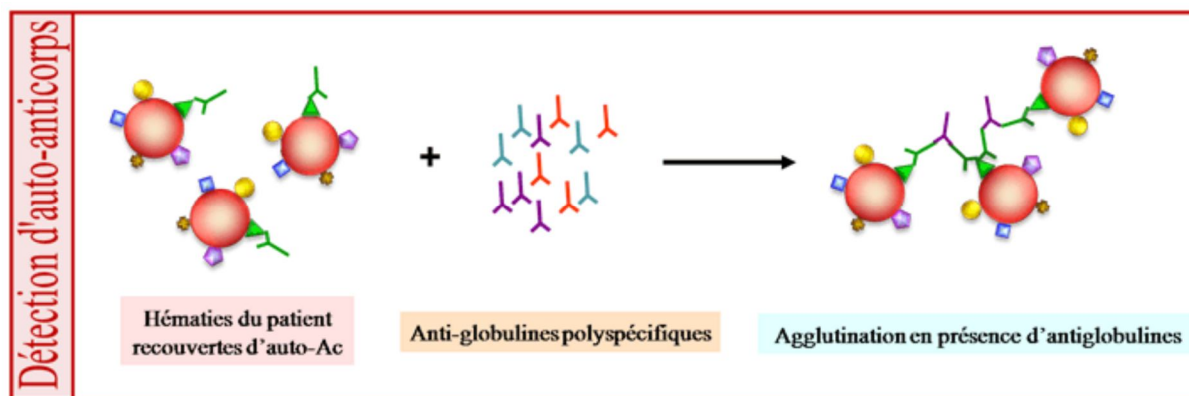
## 4.2 Confirmation du caractère auto-immun de l'anémie

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), communément appelé test de Coombs direct (TCD) qui est la pierre angulaire du diagnostic de l'AHAI. Il a été écrit 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) (Zantek, 2012).

### 4.2.1 Test direct à l'antiglobuline (TDA)

Le TDA, est essentiellement utilisé lors de la recherche des maladies Hémolytiques du nouveau-né, d'une réaction transfusionnelle, d'AHAI, d'AH d'origine médicamenteuse afin de révéler un conflit immunologique.

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), traduisant le conflit immunologique en cause. En effet, l'antiglobuline humaine entraîne la formation de ponts et l'agglutination des GR sensibilisés (Figure 09) (Coombs *et al.*, 1945 ; Reardon et Marques, 2006).



**Figure.09 :** 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) (Anonyme.07)

#### a) Technique

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 (Figure.10 et 11).

## b) Gel test

Le gel test est la technique de choix qui a remplacé la technique en tube (Rigal, 1990 ; Meyer, 1999). En effet, la technique de gel filtration évite les lavages trop agressifs pouvant éliminer les auto-anticorps de faible affinité.

Il convient d'utiliser :

- des anti-globulines anti IgG, IgM et IgA ;
- des anticorps contre les fractions du complément C3d et C3c (Figure.12).



**Figure.10 :** Exemple d'anémie hémolytique auto-immune avec un revêtement par des IgG et des IgA. Illustration des cartes de *geltest* utilisant les cinq anticorps pour détecter les anémies hémolytiques auto-immunes (Rigal, 2011).



**Figure.11:** Exemple de revêtement érythrocytaire par des IgG seules ou par du C3d (Rigal, 2011).



**Figure.12 :** Réactif de Coombs mono spécifique (Anonyme.07)

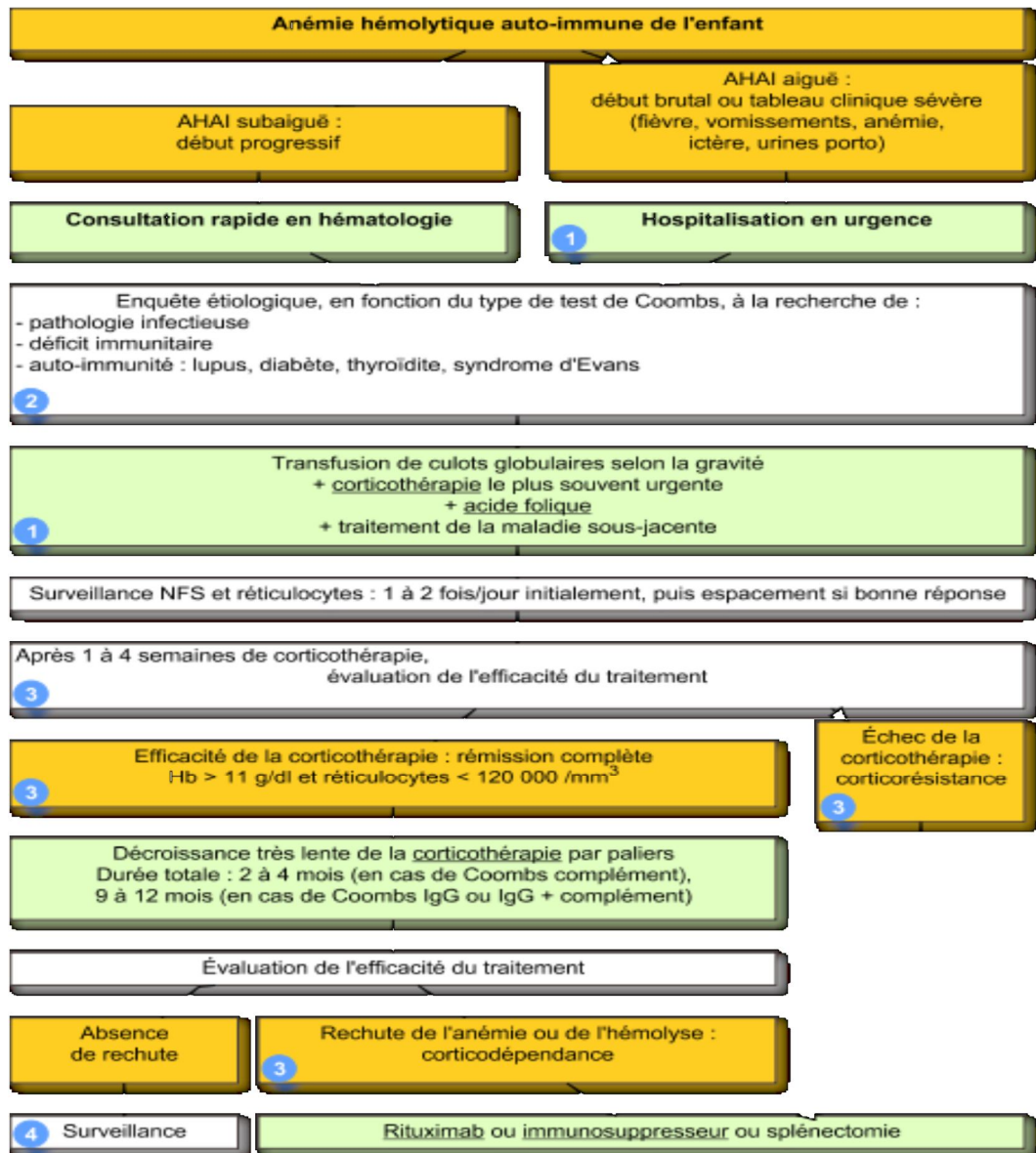
## II. Prise en charge thérapeutique

La première étape de traitement d'une AHAI est la correction de l'anémie, qui doit s'effectuer sous surveillance des paramètres vitaux. Dans un deuxième temps, on tentera de réduire l'hémolyse, soit en réduisant la production d'auto-anticorps, soit en inhibant la destruction précoce des érythrocytes. **(Figure.13)**

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 **(Larkin et al., 2020)**.

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. **(Has, 2017)**



**Figure.13** : Résumé de la prise en charge et du suivi de l'AHAI chez l'enfant.  
(Anonyme.08)

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

### A. Traitement de première ligne

#### 1. La transfusion

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

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 (Aladjidi *et al.*, 2006).

## 2. La corticothérapie

Le traitement de première ligne des AHAI « chaudes » repose sur la corticothérapie (Michel, 2008). La corticothérapie est initiée par des injections de méthylprédnisolone à raison de 1 à 2 mg/kg, toutes les 6 à 8 heures pendant les 48 à 72 premières heures. Une fois la crise hémolytique stabilisée, il sera possible de passer à la Prednisone per os à 2 mg/kg/j (1 à 1,5 mg/kg/j chez l'adulte). Cette posologie est maintenue pendant deux à quatre semaines puis on procède à une diminution progressive. Une réponse complète est définie par un taux d'hémoglobine > 11 g/dL et des réticulocytes <  $120 \cdot 10^9/L$ .

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 (Teachey, 2013).

### 2.1 Prednisone

Ce médicament est un corticoïde (également appelé anti-inflammatoire stéroïdien). Il est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans et de plus de 20 kg. Ce médicament est utilisé dans de nombreuses maladies, où il est utilisé pour son effet anti-inflammatoire (Figure.14).

#### ➤ Mécanisme d'action

Son action est utile dans le traitement de nombreuses affections inflammatoires ou allergiques. À fortes doses, ce médicament diminue les réactions immunitaires ; et est donc également utilisé pour prévenir ou traiter le rejet de greffes d'organes. (Anonyme.09)

#### ➤ Cas d'usage

La Prednisone est utilisée dans la prise en charge de : anémies hémolytiques auto-immunes, asthmes, maladies de Crohn, dermatoses, érythroblastopénies, glomérulonéphrites, hépatites, hypercalcémies, lupus etc.



**Figure.14:** Prednisone

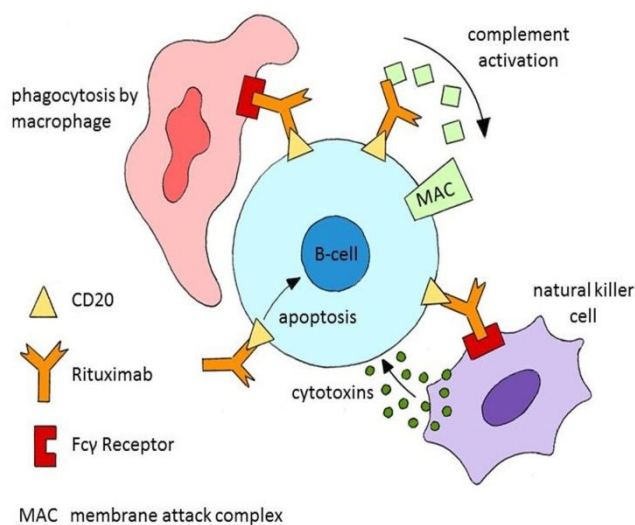
La plupart des enfants atteints d'AHAI à Ac « chauds » sont corticosensibles, avec un taux de réponse de 50 % à 80 % dans les grandes séries publiées (Teachey, 2013)

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

### 1. Anticorps anti-CD20 (Rituximab)

Le Rituximab présente un taux de réussite de 60 à 90 % contre les formes corticorésistantes.

Le Rituximab est un anticorps dirigé contre le CD20, un épitope exprimé à la surface de toutes les cellules B (à l'exception des plasmocytes) (Sacha, 2010). Il permet de réduire la production d'auto-anticorps vu qu'il détruit de manière ciblée les cellules B (Figure.15).



**Figure.15:** Mode d'action du rituximab (Anonyme.10)

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 (Cooper *et al.*, 2004).

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 (Van, 2019).

### 2. Splénectomie

La splénectomie est de moins en moins utilisée 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 (Teachey, 2013). 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 (Zanella, 2014).

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 (**Lechner et Jager, 2010**). 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%) (**Omari et al., 2001 ; Zanella, 2014**).

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) très accru dans cette tranche d'âge (**Zanella, 2014**).

### **3. 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 (**Aladjidi et al., 2011 ; Michel, 2011**).

Les médicaments immunosuppresseurs sont indiqués en 4<sup>ème</sup> ligne chez les patients ayant une AHAI réfractaire à la prednisone, au rituximab, et à la splénectomie, ou en 3<sup>ème</sup> ligne avant la splénectomie, pour retarder ou si possible éviter le recours à la splénectomie (**Has, 2017 ; Michel, 2011**).

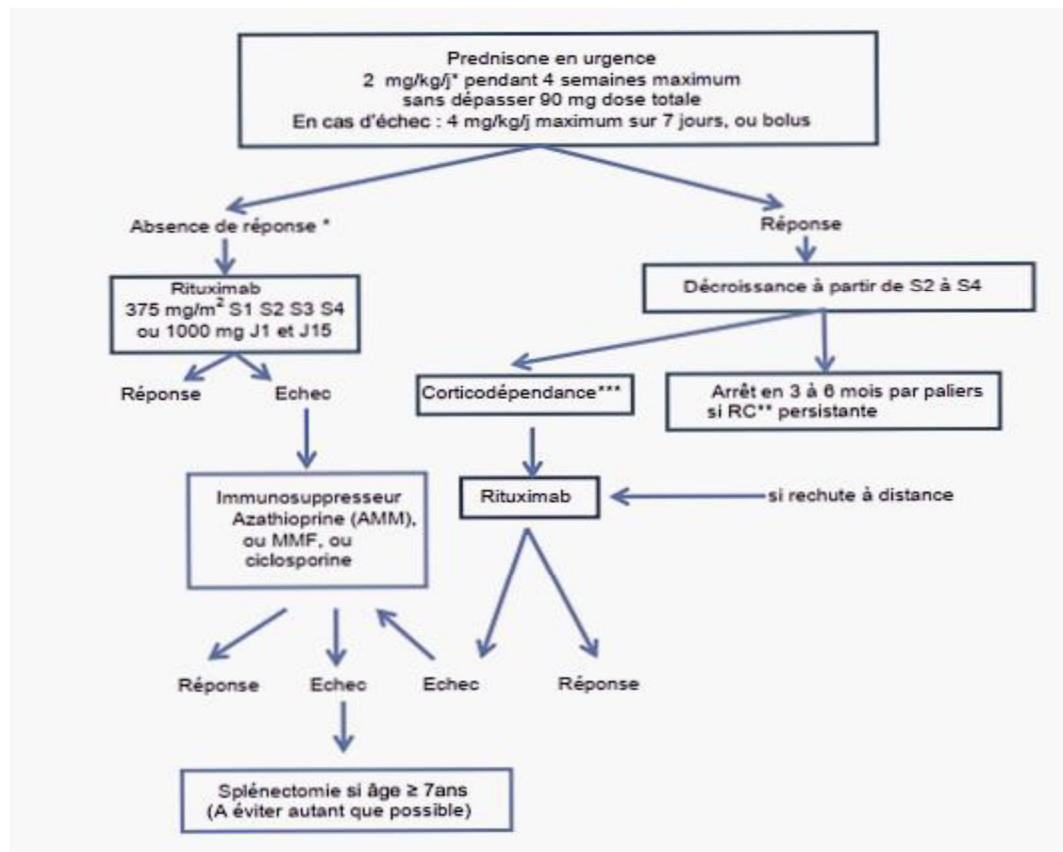
#### **3.1. Ciclosporine A**

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 (**Has, 2017**).

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 (**King, 2005**).

#### **3.2. 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 (**Figure.16**) (**Has, 2017**).



**Figure.16** : schéma de traitement de l’AHAI à Ac « chauds » chez l’enfant selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins élaboré par le CEREVANCE en 2017, montrant la place des différentes lignésthérapeutiques (Has, 2017).

#### 4. Immunoglobulines intraveineuses

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 (Abdel-Wahab *et al.*, 2006 ; Zanella, 2014).

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 (Mourad *et al.*, 2017 ; Packman, 2015).

#### II. Traitement de l’AHAI à auto-anticorps froids

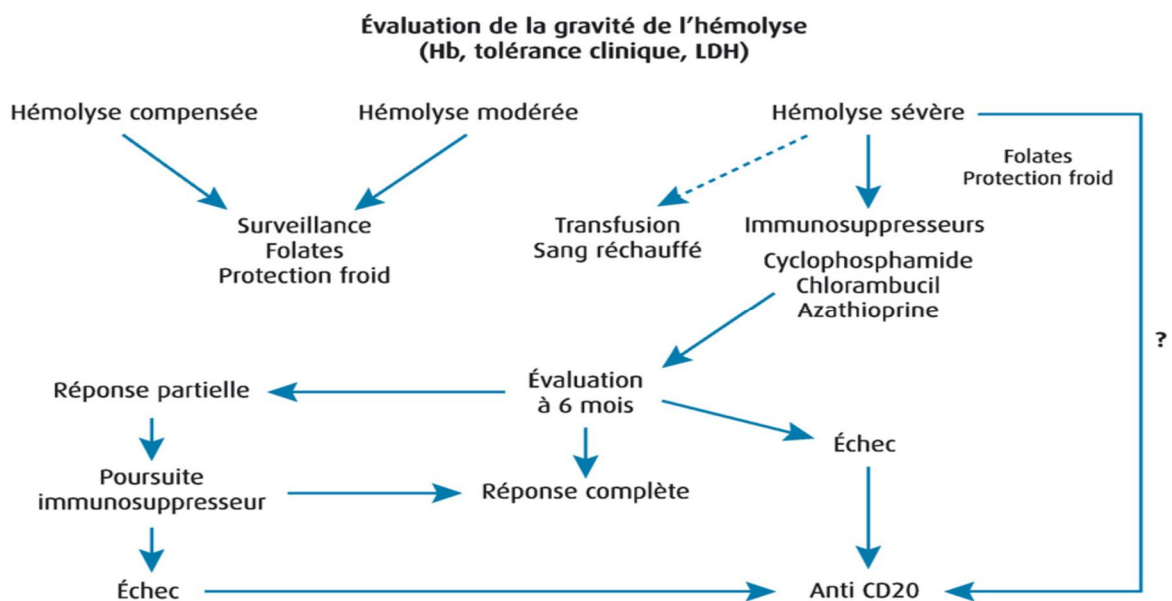
L’AHAI à auto-anticorps froids est en général une anémie légère qui n’exige aucune correction. Les patients doivent être instruits de bien se protéger du froid par le port de gants, de chaussures d’hiver fourrées et d’un bonnet.

Lorsqu’une transfusion est indiquée, le produit sanguin doit être réchauffé à 37 °C en conditions contrôlées et administré à cette même température. Dans les interventions

chirurgicales, la température doit être maintenue à 37 °C pendant l'opération. Le choix du produit sanguin est guidé par les mêmes critères que pour l'AHAI à auto-anticorps chauds. Le traitement ciblé de l'AHAI à auto-anticorps froids reste par contre un exercice frustrant. (Teachey et Lambert, 2011).

Les stéroïdes sont beaucoup moins efficaces que dans l'AHAI à auto-anticorps chauds. C'est également vrai pour les deux médicaments myélosuppresseurs que sont le cyclophosphamide et l'azathioprine.

La splénectomie n'a aucun effet sur l'AHAI à auto-anticorps froids. Un effet bénéfique du traitement par des immunoglobulines a été rapporté dans quelques cas (Figure.17).



**Figure.17:**Prise en charge de la maladie chronique des agglutinines (Phillipe,2007)

---

# Partie expérimentale

---

---

---

## Patients et Méthodes

---

---

---

## I. Objectifs du travail

L'objectif principal de notre travail était l'étude des paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutique des patients atteints d'Anémie Hémolytique Auto Immune chez l'enfant dans la région de Sidi-Bel-Abbès

## II. Type et population d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective portant sur 5 patients atteints d'AHAI pris en charge dans le service de Pédiatrie du CHU de Sidi-Bel-Abbès, sur une période de 2 mois allant de février 2021 à Avril 2021.

### 1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les dossiers regroupant les critères suivants :

- ✓ Les nourrissons et les enfants dont l'âge est compris entre 2 ans et 15 ans,
- ✓ Ayant une Anémie Hémolytique Auto Immune
- ✓ Dont l'analyse des critères clinique, paraclinique a permis de conclure au diagnostic de l'AHAI.

### 2. Critères d'exclusion

Sont exclus dans notre étude toutes les anémies d'origine non immunologique et les autres causes d'hémolyse chronique :

- anémie hémorragique,
- anémies par défaut de production de sang :
  - anémie de Cooley
  - anémie ferriprive
  - anémie réfractaire

### 3. Recueil des données

Une fiche à été établie comportant les manifestations cliniques, biologiques et les traitements reçus (**Annexe.01**).

### 4. Analyse des données

Le logiciel SPSS et l'Excel ont été utilisés pour calculer les différents tests statistiques présentés dans cette étude ; pour les variables quantitatives, on a calculé les pourcentages, les moyennes et les écarts types.

---

---

## Résultats et Discussions

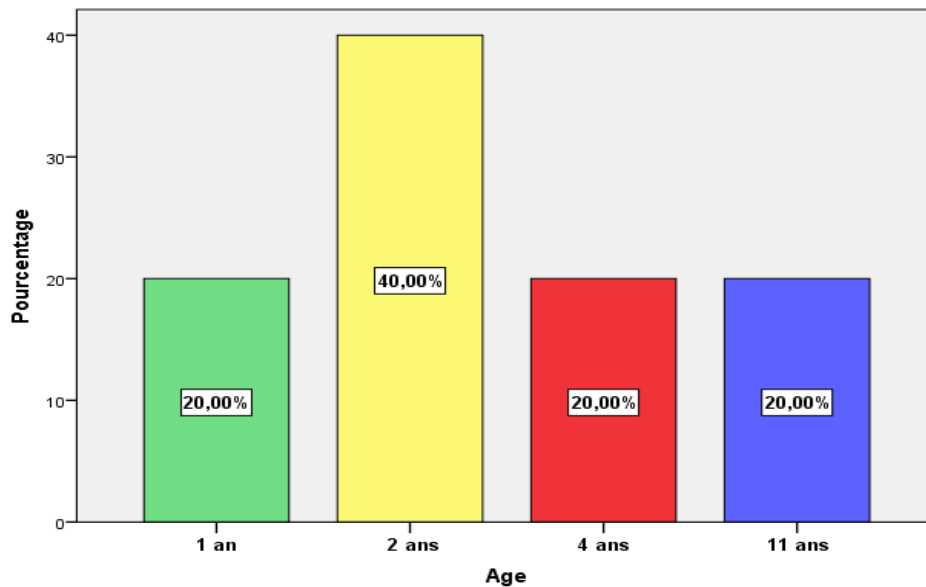
---

---

## I. Présentation épidémiologie

### 1. Répartition selon la tranche d'âges

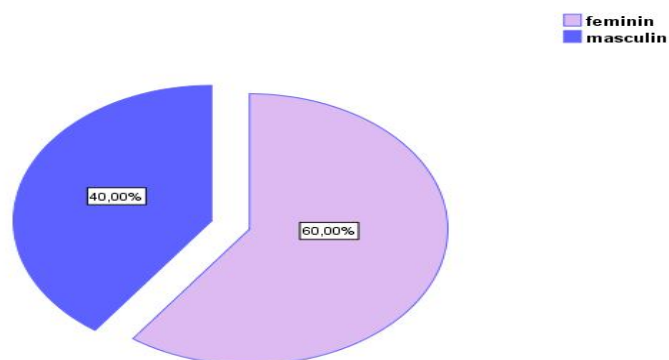
Les patients inclus dans cette étude sont au nombre de cinq (05). L'âge médian des patients de notre série est  $4 \pm 4.06$ . (**Figure.18**)



**Figure.18** : Répartition des patients selon les tranches d'âges

### 2. Répartition des cas selon le sexe

La répartition de notre échantillon est en fonction du sexe, ce qui a indiqué une prédominance du sexe féminin soit à 60% (03cas), alors que le sexe masculin représentait que 40% (02cas). Le sexe ration F/H est de 1,5 (**Figure.19**).



**Figure.19** : Répartition des cas selon le sexe

### 3. Répartition selon les années

05 patients ont été inclus dans notre étude, ces patients ont été suivis entre 2014 et 2021. (Tableau.03).

**Tableau.03** : Répartition selon les années

Année	Fréquence	%
2014	1	20,00
2016	1	20,00
2018	1	20,00
2019	1	20,00
2020	1	20,00

## II. Présentation clinique

### 1. Répartition selon les antécédents

Lors de l'interrogatoire fait lors de l'admission, on n'a rapporté aucune consanguinité entre les parents des nos patients, 100% des cas étaient issus d'une union non consanguine.

Concernant les pathologies, nous avons trouvé l'antécédent au PLV observés chez l'un des patients de notre étude 20% (01cas) (Tableau.04).

**Tableau.04** : Répartition selon les antécédents

ATCD au PLV	Fréquence	%
Oui	1	20,00
Non	4	80,00

### 2. Répartition selon le motif d'hospitalisation

Le principal motif d'hospitalisation était :

- le syndrome anémique, retrouvé chez 100% des patients,
- un ictère, observé chez tous les patients (100%),
- une pâleur cutano-muqueuse retrouvé également chez 100% des patients
- et des urines foncées chez tous les patients (100%)

#### 2.1 Hépatomégalie et Splénomégalie

On a observé chez les patients de notre étude, au cours de l'examen clinique au moment de l'hospitalisation, une splénomégalie et une hépatomégalie, deux symptômes présents retrouvés en cas d'AHAI témoignant une ancienne hémolyse. La répartition dans notre série se fait comme suit :

- L'hépatomégalie est retrouvée chez un seul cas (20%). (Figure.20)

- La splénomégalie à été observé chez 03 patients soit 60% des cas de la série. (Figure.21).

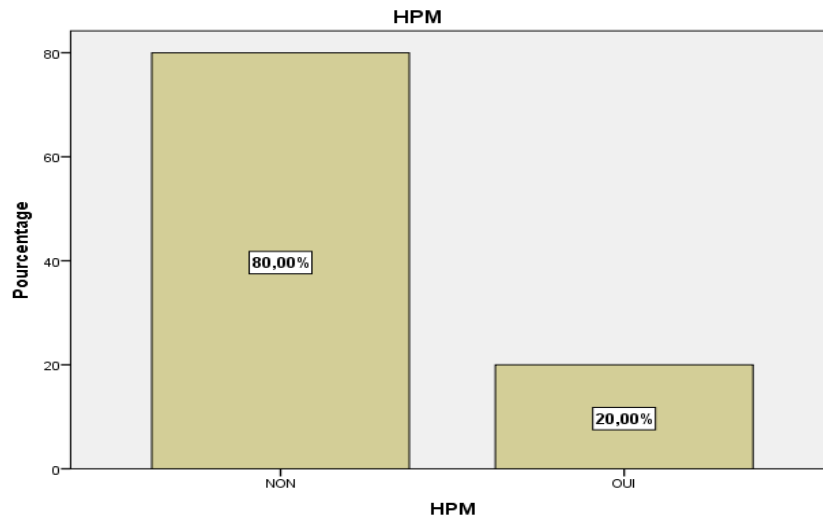


Figure.20 : Répartition des cas selon l'hépatomégalie.

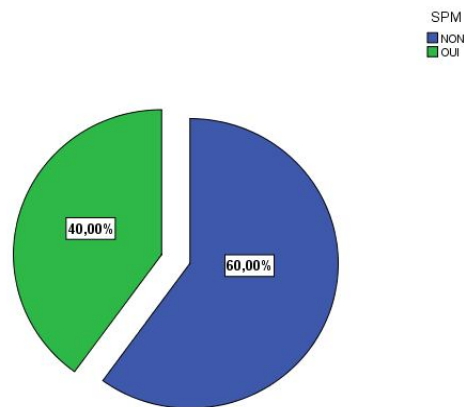


Figure.21 : Répartition des cas selon la splénomégalie.

### III. Présentation biologique

#### 1. Répartition selon le taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine est compris entre 4 g/dL (valeur minimale) et 8.40 g/dL (valeur maximale). La valeur moyenne de l'anémie au diagnostic est de  $5.0800 \pm 1.90578$ . En fonction du seuil d'anémie, on a réparti nos cas comme suit (Tableau.05) :

**Tableau.05** : Répartition des cas selon le taux d'hémoglobine.

Taux d'Hb	Fréquence	%
≤4	2	40,00
≥4	3	60,00

## 2. Répartition selon le groupe sanguin

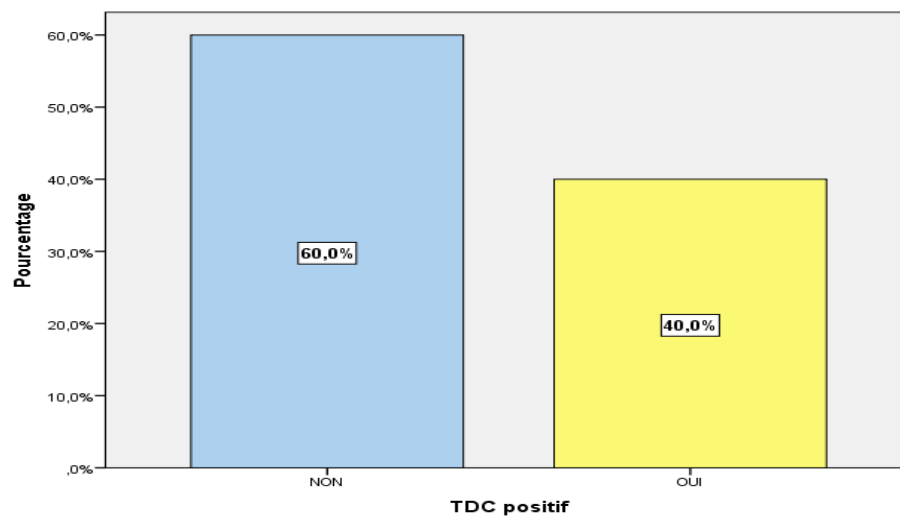
Le groupe sanguin B+ est le plus fréquent 60%, par contre les groupes A- et B- sont les moins fréquents 40% (**Tableau.06**).

**Tableau.06** : Répartition selon le groupe sanguin.

Groupe Sanguin	Fréquence	%
A-	1	20,00
B-	1	20,00
B+	3	60,00

## 3. Répartition selon le TDC

Parmi les 05 cas étudiés dans notre série, 40% étaient positifs et 60% étaient négatifs au moment du diagnostic. (**Figure.22**)

**Figure.22** : Répartition selon le TDC positif.

## IV. Données thérapeutiques

### 1. Répartition selon la prise en charge thérapeutique

Le traitement des patients de notre série était basé sur deux thérapies :

- la transfusion de culot globulaire (100%),
- la corticothérapie (100%).

### 1.1 La transfusion

La transfusion de culot globulaire a été utilisée chez tous les patients de notre série. La quantité était comprise entre 232 cc (valeur minimale) et 320 cc (valeur maximale) soit une valeur moyenne de  $279,20 \pm 42,181$ . La répartition s'est faite comme suit (**Tableau.07**) :

**Tableau.07** : Répartition selon la transfusion

Quantité	Fréquence	%
232	1	20,00
>240	2	40,00
320	2	40,00

### 1.2 La corticothérapie

Tous les patients ont été traités par corticothérapie. Les molécules utilisées pour le traitement étaient :

- Le Méthylprédnisolone utilisée au cours de la transfusion sanguine pour tous les patients (100%)
- et la Prednisone utilisée à long terme pour le traitement également chez tous les patients (100%).

## 2. Répartition de l'aspect évolutif selon la thérapie

Le traitement de transfusion et de Prednisone utilisés chez les patients de notre série avaient un taux de réponse de 100%. Tous les patients ont présenté une réponse complète pour le traitement.

Notons également que tous les patients de notre série étaient atteints d'une AHAI à AAc chauds (AHAI-C) idiopathiques.

## Discussion

### 1. Présentation de l'étude et le lieu de l'étude

Notre travail est une étude prospective, portant sur 05 cas de l'AHAI chez l'enfant collectés dans le service de Pédiatrie du CHU de Sidi-Bel-Abbès, sur une période de 6 ans allant de 2014 à 2020.

### 2. Sur le plan épidémiologique

L'AHAI de l'enfant est une pathologie qui touche les deux sexes avec une prédominance masculine (**Michel, 2011**).

Plusieurs études réalisées confirment la prédominance du sexe masculin. Dans une étude faite en 2017 au niveau du service de pédiatrie de Tlemcen (**Benabdallah et Bengouia, 2017**), nous a rapporté un sexe ratio M/F de 3 ; l'étude de 2016 réalisé à Mayo clinic au Etats-Unis (**Sankara et al., 2016**), confirme également cette prédominance du sexe masculin sur le sexe féminin, avec un sexe ratio M/F de 1.91.

Dans notre étude, nous avons noté une prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 1,5. Ces données sont comparables avec ceux retrouvés par (**Belaabed, 2020**), qui a constaté un sexe ratio F/H de 3.

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de  $4 \pm 4.06$  ans. Ce résultat se situe entre l'âge médian de  $3 \pm 14$  ans de la série de (**Belaabed, 2020**) et  $0,5 \pm 18$  ans de la série de (**Sankara et al., 2016**) (**Tableau.08**).

**Tableau.08** : Tableau comparatif entre les différentes séries.

	Série de (Benabdallah et Bengouia, 2017)	Série de (Sankaran <i>et al.</i> , 2016)	Série de (Belaabed, 2020)	Notre série
<b>Effectif</b>	4	36	4	5
<b>Age médian (Ans)</b>	$3,6 \pm 4$	$0,5 \pm 18$	$3 \pm 14$	$4 \pm 4.06$
<b>Sexe ratio F/H</b>	1/3	12/23	3/1	3/2

### 3. Sur le plan clinique

Dans notre série ont a noté que, 100% des patients avaient une anémie sévère, un ictère des urines foncés et des pâleurs cutano-muqueuses, un résultat comparable aux séries de (**Belaabed, 2020 ; Benabdallah et Bengouia, 2017**).

Au niveau de notre étude, on a observé chez les patients une hépatomégalie et une splénomégalie lors de l'examen clinique, les résultats de ses examens sont comparables à

plusieurs résultats d'autres séries (**Tableau.09**) (**Belaabed, 2020 ; Fan et al., 2016 ; Sankaran et al., 2016**).

**Tableau.09** : Tableau comparatif (signes cliniques) entre les différentes séries.

	Série de (Belaabed, 2020)		Série de (Fan et al., 2016)		Série de (Sankaran et al., 2016)		Notre série	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<b>Splénomégalie</b>	01	25%	21	30,9%	04	11%	01	20%
<b>Hépatomégalie</b>	00	00%	32	47,1%	04	11%	02	40%

#### 4. Sur le plan biologique

Dans notre série, un test de TDC a été réalisé à tous les patients, 40% des patients étaient testés positifs pour ce test au début du diagnostic et 60% étaient négatifs, 40% des cas négatifs se sont positivés par la suite au cours du suivi. Ces résultats sont comparables à ceux de la série de (**Benabdallah et Bengouia, 2017**) qui a montré que, 75% de patients étaient positifs contre 25% ; la série de (**Belaabed, 2020**) a enregistré également que 100% des cas de sa série étaient testés positifs au TDC.

Tous les patients de notre série présentaient une anémie sévère, avec un taux d'hémoglobine compris entre 4 g/dL (valeur minimale) et 8.40 g/dL (valeur maximale). La valeur moyenne de l'anémie au diagnostic est de  $5.0800 \pm 1.90578$ .

On peut comparer nos résultats à ceux de la série de (**Sankaran et al., 2016**), et respectivement à la série de (**Aladjidi et al., 2011; Fan et al., 2016**) (**Tableau.10**).

**Tableau.10** : tableau comparatif (taux d'Hb) entre les différentes séries.

	Série de (Sankaran et al., 2016)	Série de (Aladjidi et al., 2011)	Série de (Fan et al., 2016)	Notre série
<b>Valeur minimale de Hb (g/dL)</b>	4.8	2	3	4
<b>Valeur maximale de Hb (g/dL)</b>	7.6	10.9	9	8.40
<b>Valeur moyenne (g/dL)</b>	6.1	6.4	$6.10 \pm 2.12$	$5.0800 \pm 1.90578$ .

## 5. Sur le plan thérapeutique

Le traitement initial dans la prise en charge thérapeutique de l'AHAI est la transfusion sanguine de culot globulaire afin de corriger l'anémie. Dans notre étude, on a noté que tous les patients ont reçu une transfusion de culot globulaire. On a obtenu une réponse complète 100% chez tous les patients de notre série. Nous avons comparé ce résultat à celui de la série de (**Belaabed, 2020**) ayant enregistré, 100% des patients avaient été transfusés, soit pour corriger une anémie mal tolérée dans trois cas, soit pour une déglobulisation aiguë dans le cas restant.

La corticothérapie était le traitement prescrit chez nos patients de la prise en charge au suivi. Elle est initiée par du Méthylprédnisolone reçu en intraveineuse au milieu de la transfusion. Tous les patients de notre étude ont reçu du Méthylprédnisolone 100%, ce résultat était comparable à la série de (**Belaabed, 2020**) et la série de (**Benabdallah et Bengouia, 2017**) qui ont confirmé nos résultats.

Dans notre étude, on a noté que tous nos patients ont subi un traitement par voie orale de Prednisone, avec une réponse survenue chez 100% des patients, un résultat qu'on peut comparer à la série de (**Sankaran et al., 2016**), qui nous a rapporté une réponse de 82,7% chez les patients de sa série et la série de (**Fan et al., 2016**), qui a enregistré une réponse de 88,9% chez ses patients.

## Conclusion

L'anémie hémolytique auto-immune reste une pathologie rare et méconnue. Le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) repose essentiellement sur le test direct à l'antiglobuline (TDA).

Chez l'enfant, l'AHAI 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 importante 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, nécessitant une prise en charge adéquate.

La transfusion sanguine de CGR 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<sup>re</sup> ligne et la pierre angulaire du traitement, qui est efficace dans environ 80% des cas.

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.

## Références bibliographiques

Abdel-Wahab O, Darabi K et Dzik WH. (2006). Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion*. 46:741-753.

Aladjidi N, Y Pérel et M Jeanne. (2006). Prise en charge d'une anémie hémolytique auto-immune à la phase aiguë. *Arch Pediatr*.13(6):514-517.

Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, et al. (2011). New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 96:655–663.

Amid A et Leung E. (2013). Evans syndrome secondary to HIV Infection. *J Pediatr Hematol Oncol*. 35:490–491.

Baek SW, Lee MW, Ryu HW, Lee KS, et al. (2011). Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases. *Korean J Hematol* .46:111–117.

Baysal E et Carver MF. (1995).The beta- and delta-thalassemia repository (Eighth edition). *Hemoglobin* .19(3-4):213-236.

Belaabed S. (2020).Anémie hémolytique auto immune chez l'enfant : à propos de 04 cas. Thèse de doctorat soutenue à la Faculté de Médecine et de pharmacie Rabat. pp 1-157.

Benabdallah F et Bengouia H. (2017). Les anémies hémolytiques auto immune chez l'enfant : étude rétrospective à propos de quatre cas. Thèse de doctorat soutenue à la Faculté de Médecine Dr. B. Benzerdjeb-Tlemcen. pp 38.

Ben Amor I, I Dimassi, W Betbout et J Gargouri. (2019) . Diagnostic immuno-hématologique des anémies hémolytiques auto-immunes. *Le Journal de l'Information Médicale de Sfax*. 33 : 1 - 10.

Becheur M, B Bouslama, H Slama et NEH Toumia. (2015) .Anémies hémolytiques auto immune de l'enfant. *Transfusion Clinique et Biologique* .22 : 291–298

Bonnotte B. (2004) .Physiopathologie des maladies auto-immunes. *Rev MedInterne*.25: 648–658.

Bonnotte B. (2010). Physiopathologie des maladies auto-immunes. *Rev Med Interne* . 31(3):S292-295.

Bourantas LK, Kapsali E, Gougopoulou D et al. (2010). Brucellosis-induced autoimmune hemolytic anemia treated with rituximab. *Ann Pharmacother*. 44:1677–1680.

Buchanan GR, Boxer LA et Nathan DG. (1976).The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. *J Pediatrics* . 88:780–783.

- Coombs RR, Mourant AE, Race RR. (1945). A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol.* 26(4):255-266.
- Cooper N, Stasi R, Leonard JP, Amadori S, et al. (2004). The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 125:232–239.
- Dacie JV. (1975). Autoimmune hemolytic anemia. *Arch Intern Med.* 135: 1293- 1300.
- Delaunay J. (2004). The hereditary Stomatocytose: genetic disorders of the red cell membrane permeability to monovalent cations. *Sem Hematol.* 41(2):165- 172.
- Dimou M, Angelopoulou MK, Georgiou G et al. (2012). Autoimmune hemolytic anemia and autoimmune thrombo-cytopenia at diagnosis and during follow-up of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 53:1481–1487.
- El-Koumi MA, Afify M et Al-Zahrani SH. (2013). A prospective study of brucellosis in children: relative frequency of pancytopenia. *Mediterr J Hematol InfectDis.* 5:11.
- Fan J, Hailong H, Wenli Z, MD, et al., (2016). Clinical Features and Treatment Outcomes of Childhood Autoimmune Hemolytic Anemia: A Retrospective Analysis of 68 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol.* 38:e50–e55
- Garratty G. (2009). Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 73–79.
- Gertz MA. (2006). Cold hemolytic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol EducProgram* .19–23.
- Gerard S. (2006). Hématologie clinique et biologique 2<sup>ème</sup> édition.
- Gerhrs BS et Friedberg RC. (2002). Auto immune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 69:258-271.
- Guitton C, Ledest F, Tchernia G, et al. (2008). Sphérocytose héréditaire : recommandations pour le diagnostic et la prise en charge chez l'enfant. *Archives de pédiatrie.* 15(9): 1464-1473.
- Guitton C, Ledest F, Tchernia G et Bader-Meunier B. (2006). Auto-immune hemolytic anemia and dyserythropoiesis as the presenting signs of Fas-deficient condition in 3 children. *Arch Pediatr.* 367–370
- Haute autorité de santé (HAS). (2017). Anémie hémolytique auto immune de l'enfant et de l'adulte. *Protocole national de diagnostic et de soins(PNDS)*. pp 1-56.
- Hosseeini S, Ansari S, Kalantar E, Sabzechian M, Alibeik A et al. (2014). A fetal hemolytic anemia in a child with cytomegalovirus infection. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 4:78–83.

- Hoffman PC. (2006). Immune hemolytic anemia–selected topics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.13–18.
- Jean-François L et Nydegger E. (2009).Hématologie : nouveautés diagnostiques et thérapeutiques pour les anémies immuno-hémolytiques. *Forum Med Suisse* .9(51–52) :937.
- Jobin F et Leblond P-F. (2006) Cahiers d'hématologie. Tome 1. 180-181.
- King KE et Ness PM. (2005). Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 42(3):131-136.
- Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M et Silverman ED. (2009). B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*. 123:159–163.
- Larkin M, Emily J, Delaney M et Magali J.(2020) . Autoimmunity: Cold and Warm Auto antibodies and Autoimmune Hemolytic Anemia. *Immunologic Concepts in Transfusion Medicine*.35-44
- Lechner K et Jäger U. (2010).How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 16:1831–1838.
- Leddy JP, Falany JL, Passador ST, et al. (1993). Erythro-cyte membrane proteins reactive with human (warm-reacting) anti-red cellautoantibodies. *J Clin Invest*. 91:1672–1680.
- Levy J-P . (2008).Hématologie et transfusion. 2<sup>ème</sup> édition. Elsevier Masson S.A .S.
- Leporrier M. (2008). Auto-immune hemolytic anemias. *Hématologie*. 14:432–441.
- Menshikov I et Beduleva L.(2008).Evidence in favor of a role of idiotypic network in autoimmune hemolytic anemia induction: theoretical and experimental studies. *Int Immunol* .20(2):193–198
- Michel M. (2008). Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » et syndrome d'Evans de l'adulte. *Rev Med Interne*. 29:105–114.
- Michel. M. (2009) Anémies hémolytiques auto-immunes. 13-006-D-20
- Michel M.(2011).Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol*.4:607–618.
- Mollison PL. (1959). Measurement of survival and destruction of red cells in hemolytic syndromes. *Br Med Bull* .15(1):59-67.
- Motta.M, Cavazza A, Micliori C et al. (2003). Autoimmune hemolytic anaemia in a newborn infant.*Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 88 : F 341

- Mourad YM, Khalifeh HK, Chamoun CT. (2017). Infantile Cytomegalovirus- Associated Severe Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Case Report. *Children (Basel)*. 4(11):94.
- Mqadmi A, Zheng X et Yazdanbakhsh K.(2005). CD4+CD25+ regulatory T cells control induction of autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 105(9):3746-3748.
- Omari H, Bisharat N, Lavi I et Raz R. (2001). Risk of infection and death among post splenectomy patients. *J Infect*.43: 182-186.
- Packman CH. (2008). Hemolytic anemia due to warm antibodies. *Blood Rev* .22:17-31.
- Packman CH. (2015).The clinical pictures of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother*.42:317–324.
- Phillips RE et Pasvol G.(1992). Anemia of *Plasmodium falciparum* malaria. *Bailleres Clin Haematol*. 5(2): 315-330.
- Philippe P. (2007).Diagnostic et prise en charge de l’anémie hémolytique auto-immune. *Presse Med*.36:1959–1969.
- Reardon JE et Marques MB. (2006). Laboratory evaluation and transfusion support of patients with autoimmune hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol*. 125 :S71- 77.
- Rigal D et Meyer F. (2011). Anémies hémolytiques auto-immunes : diagnostic biologique et nouvelles approches thérapeutiques. *Transfusion Clinique et Biologique* .18 :277-285.
- Robak T. (2004). Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenia. *Eur J Haematol*.72:79–88.
- Roelcke D, Anstee DJ, Jungfer H, Nutzenadel W, Webb AJ. (1971).IgG-Type Cold Agglutinins in Children and Corresponding Antigens. *Vox Sanguinis* . 20:218–229.
- Roselyne l’Italien et Leblanc B (2008). Immuno-hématologie, hémolyse intravasculaire. page 355.
- Rochant H. (1999).Anémies hémolytiques auto-immunes. *Encycl Méd Chir*. 6-13.
- Rochant H. (2000).Anémies hémolytiques auto-immunes. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-006-D-20.p19.
- Rosse WF. (1971). Quantitative immunology of immune hemolytic anemia: the relationship of cell-bound antibody to hemolysis and the effect of treatment. *J Clin Invest* 50(4):734-43.
- Sacha Z. (2010). L’anémie hémolytique auto-immune un défi diagnostique et thérapeutique. *Forum Med Suisse*. 10(37):626–633.
- Sanford KW et Roseff SD. (2009). Detection and Significance of DonathLandsteiner Antibodies in a 5-year-old Female Presenting With Hemolytic Anemia. *LabMed*.41:209–212.
-

- Sankaran J, Rodriguez V, Eapen K et al., (2016). Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Mayo Clinic Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* .38:e120–e124
- Semple JW et Freedman J. (2005) Autoimmune pathogenesis and autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 42(3):122-30.
- Sokol RJ, Booker D et Stamps R. (1992). The pathology of autoimmune haemolytic anemia. *J Clin Pathol* .45(12):1047-52.
- Sudha Reddy VR, Samayam P, Ravichander B et Bai U. (2011). Autoimmune hemolytic anemia: mixed type-a case report. *Indian J Hematol Blood Transfus*.27:107–10.
- Stahl D et Sibrowski W.(2005).Warm autoimmune hemolytic anemia is an IgM–IgG immune complex disease. *J Autoimmun*. 25(4):272-82.
- Teachey DT et Lambert MP. (2013). Diagnosis and Management of Autoimmune Cytopenias in Childhood. *Pediatr Clin North Am*.60:1489–511.
- Van Buren et Nancy L. (2019).Autoimmune Hemolytic Anemias. *Transfusion Medicine and Hemostasis*. 313-323.
- Youinou P et Renaudineau Y. (2006) Le pourquoi et le comment de l'auto-immunité. *Revue francophone des laboratoires*. 384:21-32.
- Zanella A et Barcellini W. (2014). Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*.99(10):1547-1554.
- Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR Jr et Cohn CS. (2012). The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol*.87(7):707- 709.

### Sites internet consultés

**Anonyme.01** :Fiche d'information rédigée par les médecins de la Société Française d'Hématologie (mars 2009). Page consultée en 2020

**Anonyme.02** :[www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AnemieHemolytiqueAutoImmune-FRfrPub13392.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AnemieHemolytiqueAutoImmune-FRfrPub13392.pdf) | Août 2009, page consulté en 2021

**Anonyme. 03** : Cours faculté médecine d'Amiens 2008-2009, page consultée en 2021

**Anonyme .04** : Marc Zandecki : Responsable éditorial, Laboratoire d'hématologie cellulaire du CHU d'Angers. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-delhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/42-lhemolyse-et-sonexploration>. Consulté en Avril 2021

**Anonyme.05** : <https://youtu.be/xl8NqqOdE90>. Dr Amireche (Hémobiologie)\_ Anemie Hemolytique auto immune , consulté le 15/04/ 2021

**Anonyme.06** : <http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=225>, page consultée le 19/05/2021

**Anonyme.07** : [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](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). Consulté en Mai 2021

**Anonyme.08** : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/anemie-hemolytique-auto-immune-de-l-enfant-4030.html#prise-en-charge> , Consulté en mai 2021

**Anonyme.09** : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/prednisone-2913.html>, page consulté en Mai 2021

**Anonyme.10** : <https://www.google.com/search?q=rituximab>, page consultée en Mai 2021.

---

**Annexe.01****Fiche d'exploitation**

DOSSIER :

Age : .....

Sexe :  M  F

Adresse :

Date d'admission :

**Antécédents :**Consanguinité des parents :  Oui  Non

Antécédents familiaux :

**Examen physique :**

Poids : ..... Taille : ..... T° : .....

FC : ..... IMC : .....

Pâleur cutané muqueuses :  Oui  NonIctères :  Oui  Non

Autres

**Examen paraclinique :**

Groupe Sanguin :

NFS

-Globules Rouge (GR) :

-Globule Blanc (GB) :

-Hémoglobine :

-Hématocrites :

-VGM :

-TCMH :

-CCMH :

-VS :

Biochimie

-Fer sérique :

Test de Coomb direct :.....

**Traitement :**

Transfusion :  Oui  Non

Quantité :

Corticothérapie :  Oui  Non

Si oui, quel traitement ?

