

2025

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)



Anémie Hémolytique Auto-Immune de l'enfant et l'adolescent

Ce PNDS a été coordonné par le Dr Aurélia ALIMI et le Pr Sébastien HERITIER du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE) sous l'égide de la filière de santé MaRIH.



Liste des participants à l'élaboration de ce PNDS

Coordination

Dr Aurélia ALIMI, pédiatre hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)
Pr Sébastien HERITIER, pédiatre hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)

Groupe de travail

Dr Nathalie ALADJIDI, pédiatre hématologue, CHU de Bordeaux (CEREVANCE : centre coordinateur)
Dr Fanny ALBY-LAURENT, pédiatre hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)
Pr Stéphane DUCASSOU, pédiatre hématologue, CHU de Bordeaux (CEREVANCE : centre coordinateur)
Dr Mony FAHD, pédiatre hématologue, Hôpital Robert-Debré, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)
Pr Thierry LEBLANC, pédiatre hématologue, Hôpital Robert-Debré, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)
Pr Guy LEVERGER, pédiatre hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris (CEREVANCE : centre constitutif)
Dr Isabelle MELKI, pédiatre rhumatologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Dr Thomas MODOT, biologiste, Etablissement Français du Sang, Hôpital Saint-Antoine, Paris
Pr Despina MOSHOUS, pédiatre immunologiste, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Dr Amélie PERRIERE, pédiatre endocrinologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Pr France PIRENNE, biologiste, Etablissement Français du Sang, Université Paris Est Créteil
Dr Isabelle VINATIER, biologiste, Etablissement Français du Sang, Le Chesnay
Pr Tim ULINSKI, pédiatre néphrologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

Groupe de relecture

Pr Pascal BARAT, pédiatre endocrinologue, CHU de Bordeaux
Pr Vincent BARLOGIS, pédiatre hématologue, CHU de Marseille (CEREVANCE : centre de compétence)
Dr Marion BLACHEZ, pédiatre, Hôpital St Camille, Bry-sur-Marne
Dr Nathalie GARNIER, pédiatre hématologue, Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Lyon (CEREVANCE : centre de compétence)
Pr Romain GUEDJ, pédiatre urgentiste, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Dr Corinne GUITTON, pédiatre hématologue, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (CEREVANCE : centre de compétence)
Dr Jérôme HADJADJ, médecine interne adulte, Hôpital Saint Antoine, Paris (CRMR CERECAL : centre de compétence)
Monsieur Serge LABORDE, président de l'association de patient O'CYTO
Pr Hélène LAPILLONNE, hématologue biologiste, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Dr Margaux LAULHE, pédiatre endocrinologue, Hôpital Robert-Debré, Paris
Pr Marc MICHEL, médecine interne adulte, Hôpital Henri-Mondor, Créteil (CRMR CERECAL : centre coordinateur)
Pr Marlène PASQUET, pédiatre hématologue, CHU de Toulouse (CEREVANCE : centre de compétence)
Dr Claire PLUCHART, pédiatre hématologue, CHU de Reims (CEREVANCE : centre de compétence)
Pr Corinne PONDARRE, pédiatre hématologue, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
Pr Jérôme RAMBAUD, pédiatre réanimateur, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

SOMMAIRE

Synthèse à l'attention des pédiatres de ville et médecins généralistes	10
1. Physiopathologie et classification des AHAI	10
2. Diagnostic d'une AHAI.....	11
3. Bilan complémentaire au diagnostic.....	13
4. Principes de prise en charge	14
4.1 Mesures symptomatiques.....	14
4.2 AHAI à Ac « chauds »	15
4.3 AHAI à Ac « froids » et à hémolysine biphasique	16
5. Suivi.....	16

Liste des abréviations

AAN	Anticorps anti-nucléaires
Ac	Anticorps
ACC	Anticoagulant circulant
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
ALD	Affection de longue durée
ALPS	<i>Autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CEREDIH	Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héritières
CGR	Concentrés de globules rouges
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CMV	Cytomegalovirus
DICV	Déficit immunitaire commun variable
DIH	Déficit immunitaire héréditaire
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>
EDA	Examen direct à l'antiglobuline, ou test direct à l'antiglobuline (TDA) ou test de Coombs direct
EFS	Etablissement français du sang
ETP	Education thérapeutique du patient
Epo	Erythropoïétine
G/L	Giga (10 ⁹)/litre
GR	Globules rouges (également appelés hématies ou érythrocytes)
Hb	Hémoglobine
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
IgIV	Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses
LDH	Lactate déshydrogénase
LED	Lupus érythémateux disséminé
LEMP	Leucoencéphalite multifocale progressive
MAT	Microangiopathie thrombotique
NFS	Numération-formule sanguine
NR	Non rémission, c'est-à-dire incapacité à obtenir une rémission complète ou partielle
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
PTT	Purpura thrombotique thrombocytopénique
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières, réalisée par le test indirect à l'antiglobuline (TIA, ou test de Coombs indirect). En cas d'auto-Ac présents dans le plasma, des procédures spécifiques préalablement à la RAI (en particulier des adsorptions) sont nécessaires pour identifier les allo-Ac
RC	Rémission complète : normalisation du taux d'hémoglobine pour l'âge, pas de signe d'hémolyse (en particulier réticulocytes normaux), absence de transfusion
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RH	Système rhésus qui comprend une cinquantaine d'antigènes de nature polypeptidique dont 5 présentent un intérêt clinique en médecine transfusionnelle : antigènes D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5)
Rh +	Expression de l'antigène D (85% des individus en France qui sont dits Rhésus positifs Rh +). Pour les autres qui sont Rh -, l'antigène D est absent de la membrane de leur GR et leur phénotype est donc D- (RH : -1).
RP	Rémission partielle : augmentation du taux d'hémoglobine de > 2 g/dL ou normalisation de l'hémoglobine sans résolution de l'hémolyse ; et absence de transfusion au cours des 7 derniers jours.
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
TCA	Temps de Céphaline Activé
TP	Temps de Prothrombine
TPMT	Thiopurine méthyltransferase
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Liens utiles

Centres de référence maladies rares et filières

	CEREVANCE CRM des cytopénies autoimmunes de l'enfant	https://cerevance.org/
	CERECAL CRM des cytopénies autoimmunes de l'adulte	http://www.cerecai.fr
	CEREDIH CRM des déficits immunitaires primitifs	https://www.ceredih.fr/
	Filière MaRIH Maladies rares en Immunologie et Hématologie	https://marih.fr/
	Centre de référence du lupus, du syndrome des anticorps anti-phospholipides et des autres maladies auto-immunes rares	www.pitiesalpetriere.aphp.fr/lupus/
	RAISE Centres de référence des maladies rhumatologiques inflammatoires, des maladies auto-immunes et interféronopathies systémiques de l'enfant	https://maladiesrares-necker.aphp.fr/raise/
	fai2r Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares	https://www.fai2r.org/
	MCGRE Filière de santé maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse	https://filiere-mcgre.fr/

Autres sites médicaux

	Société d'hématologie immunologie pédiatrique	www.sitedelaship.com
	ORPHANET Le site des maladies rares	www.orpha.net
	HAS Haute Autorité de Santé	https://www.has-sante.fr/
	Site sur la transition entre la pédiatrie et la médecine d'adultes	https://transitionmaladiesrares.com/

Autres PNDS

En rédaction	Syndrome d'Evans de l'enfant et l'adolescent	
2025	PTI de l'enfant et l'adolescent	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3601597/fr/purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adolescent?id=p_3601597&preview=true
2024	AHAI de l'adulte	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/pnds_ahai_de_ladulte_version_2024.pdf
2024	Lupus systémique de l'adulte et de l'enfant	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/pnds_ls.pdf
2023	Déficits immunitaires héréditaires	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/pnds_di_web_2023.pdf
2022	Syndrome des antiphospholipides de l'adulte et de l'enfant	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_sapl_vf_3.pdf
2021	Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU)	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/syndrome_lipodystrophique_de_dunnigan_-_pnds_2021-02-10_13-00-54_570.pdf
2021	Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalies de la membrane érythrocytaire	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/pnds_spherocytose_hereditaire_et_autres_anemies_hemol_p_r_anomalie_mb_gr.pdf
2017	PNDS AHAI de l'adulte et de l'enfant	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-02/pnds_ahai_version_actualisee_2017.pdf

Associations de patients

	O'CYTO Association de patients atteints de cytopénies autoimmunes	https://o-cyto.org/
	AMAPTI Association de patients atteints de PTI (patients adultes)	https://sites.google.com/site/associationamapti/
	Alliance maladies rares Association regroupant des associations de patients atteints de maladies rares	https://alliance-maladies-rares.org/

Information aux patients

	Maladies rares Info service Site d'informations pour les patients atteints de maladie rare	https://www.maladiesraresinfo.org/
---	--	---

OBJECTIF DU PNDS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un enfant ou adolescent présentant une anémie hémolytique auto-immune (AHA).

Cette maladie touchant toutes les tranches d'âge, adultes comme enfants, ce document a été rédigé spécifiquement pour la prise en charge des AHA de l'enfant et de l'adolescent, mettant en avant les spécificités pédiatriques de prise en charge. Ce document a été rédigé par des pédiatres hémato-immunologues, des médecins de l'Etablissement français du sang (EFS), ainsi que des spécialistes d'autres disciplines pédiatriques, avec la contribution d'un groupe de relecteurs.

Il s'agit d'un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas couvrir tous les cas spécifiques (comorbidités, particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc...). Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole vise néanmoins à définir les principes fondamentaux de prise en charge d'un patient d'âge pédiatrique atteint d'AHA. Cette mise à jour (2025) intègre les données récentes de la littérature médicale notamment en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique.

Chaque fois que nécessaire, dans chaque région, les médecins en charge d'un enfant atteint d'AHA pourront contacter les médecins d'un des sites du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE) qui sont disponibles pour aider à la prise en charge et une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire est organisée mensuellement, pour discuter les cas difficiles.

Les AHA sont des affections qui peuvent être prises en charge au titre de l'ALD 2: « insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques ».

METHODOLOGIE

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012. Les sources principales utilisées pour élaborer le guide ont été les suivantes :

- Le texte du PNDS élaboré en 2017, qui était commun aux AHA de l'enfant et de l'adulte
- Une synthèse des principales études et recommandations issues de la littérature (PubMed), avec une attention particulière aux publications postérieures à 2017, portant sur le diagnostic, les caractéristiques et le traitement de l'AHA chez l'enfant et l'adolescent.
- La mise en application de ces recommandations dans cette nouvelle version actualisée du PNDS a été discutée et validée par un groupe de travail pluridisciplinaire incluant des pédiatres, des immunologistes et biologistes. Une relecture critique a ensuite été réalisée par un groupe de spécialistes issus des disciplines concernées incluant des pédiatres urgentistes et réanimateurs, mais aussi des hématologues et médecins internistes d'adultes, des médecins biologistes impliqués dans le diagnostic, des pédiatres exerçant en centre hospitalier général, et des représentants des associations de patients.
- Pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis, en fonction des données de la littérature selon les niveaux de preuves explicités dans le tableau ci-dessous (référence HAS 2013). Il convient de noter que les recommandations de prise en charge, en particulier les indications thérapeutiques, reposent essentiellement sur des avis d'experts

pour les AHAI de l'enfant et de l'adolescent. A ce jour, aucun essai randomisé n'a été réalisé pour les AHAI de l'enfant.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

PROFESSIONNELS IMPLIQUES

La prise en charge des AHAI requiert une expertise spécialisée en coordination avec le pédiatre de l'enfant ou son médecin traitant.

Différents professionnels de santé sont impliqués dans cette prise en charge :

- Les médecins de première ligne : le pédiatre ou le médecin traitant, le médecin urgentiste, et le pédiatre hospitalier du centre de proximité
- Les spécialistes : pédiatres hématologues, pédiatres immunologistes ou pédiatres internistes, médecins de l'EFS, hémato-biologistes et si nécessaire les médecins réanimateurs
- Les pharmaciens

En fonction du stade de la prise en charge et des besoins du patient, le recours à d'autres professionnels de santé est nécessaire :

- Infirmier(e)
- Professionnels de santé formés à l'éducation thérapeutique
- Diététicien(ne), pour des conseils diététiques si traitement par corticoïdes au long cours
- Psychologue et assistant(e) social(e) pour un soutien à l'adaptation du projet de vie et mise en place des aides sociales.
- Médecin scolaire, enseignant en Activité Physique Adaptée pour l'enfant, voire médecin du travail pour un adolescent.

Dans les situations difficiles, le médecin traitant et le spécialiste peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant. <https://cerevance.org/>

Une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire est organisée en ligne chaque mois (contact : sec.cerevance@chu-bordeaux.fr) pour discuter des cas complexes.

Synthèse à l'attention des pédiatres de ville et médecins généralistes

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est définie comme une diminution de la durée de vie des globules rouges (GR) par des mécanismes auto-immuns, généralement médiés par des auto-anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes de surface des globules rouges (GR). L'incidence annuelle de l'AHAi chez l'enfant est estimée à 8 par million d'enfants de moins de 18 ans (versus environ 20 par million chez l'adulte). Tous les âges sont concernés, notamment les jeunes enfants avec environ un quart des cas survenant chez les enfants de moins de 2 ans. Le sex-ratio est équilibré avec une prédominance masculine chez le jeune enfant, et un rapport qui s'inverse à partir de l'adolescence. A la phase aiguë, certaines situations peuvent engager le pronostic vital : anémie très profonde, insuffisance rénale aiguë, choc, nécessitant dans tous les cas une prise en charge hospitalière. Par la suite, le pronostic dépend surtout de la présence ou non d'une pathologie immunologique sous-jacente (déficit immunitaire héréditaire [DIH], autre maladie auto-immune), avec pour un certain nombre de patients (principalement dans les AHAi à Ac chauds) la nécessité d'un traitement immunosuppresseur prolongé et un risque infectieux associé à ces traitements.

1. Physiopathologie et classification des AHAi

Les AHAi pédiatriques sont subdivisées en deux profils discernables par le résultat de l'**examen direct à l'antiglobuline (EDA, ou test de Coombs direct)** qui guide la prise en charge initiale.

Un EDA de type complément (C3d) isolé, se voit dans environ un quart des AHAi pédiatriques ; il correspond, sauf rares exceptions, soit au « syndrome des agglutinines froides post-infectieux », soit à la présence d'une hémolysine biphasique (Ac de Donath-Landsteiner), réalisant un tableau d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Ces deux conditions, parfois regroupées dans la littérature sous le terme d'AHAi « froides », résultent d'une dysrégulation temporaire de l'immunité déclenchée par une infection aiguë bénigne. Elles évoluent généralement de manière spontanément favorable, sans récurrence après une phase aiguë initiale souvent marquée par une anémie sévère. En laboratoire, la distinction entre ces deux types peut être faite par la recherche d'agglutinines froides et un test de Donath-Landsteiner, mais en pratique clinique, leur prise en charge est similaire. La « maladie des agglutinines froides » le plus souvent en lien avec la présence d'une IgM monoclonale à activité auto-Ac anti-GR et donc à une hémopathie clonale B indolente, est l'apanage de l'adulte et n'existe pas en pédiatrie.

Les AHAi à Ac chauds qui représentent environ les trois quarts des AHAi de l'enfant, sont en règle associées à un EDA rendu positif de type IgG seul ou IgG + complément (C3d). Les auto-Ac sont dits « chauds » car leur activité hémolytique maximale s'exerce à des températures proches de la température corporelle physiologique de 37 °C. L'hémolyse est plutôt extravasculaire (principalement dans la rate). Dans 25–50 % des cas, l'AHAi est dite secondaire et s'associe à une autre pathologie immunitaire (DIH ou maladie(s) auto-immune(s)), diagnostiquée parfois plusieurs années après l'AHAi, justifiant un suivi prolongé et des explorations immunologiques séquentielles systématiques.

Enfin, il faut souligner que, dans de rares cas, l'EDA peut être négatif dans d'authentiques AHAi. Dans ces situations, il convient d'exclure les autres causes d'hémolyse acquise ou une poussée d'hémolyse constitutionnelle. Un EDA élargi avec réactif anti-IgA (et, si disponible, anti-IgM) sera également demandé, réalisable auprès de quelques laboratoires de l'Etablissement français du sang (EFS), afin de ne pas méconnaître d'exceptionnelles AHAi à IgA.

2. Diagnostic d'une AHAI

La prise en charge d'une AHAI relève d'une prise en charge spécialisée hospitalière au moins lors de la phase initiale, afin de permettre un bilan diagnostique et de mettre en œuvre le traitement sous surveillance rapprochée. Le but de ce chapitre est de permettre au médecin généraliste ou pédiatre de savoir évoquer et diagnostiquer une AHAI et d'écarter les principales autres causes d'hémolyse.

Il faudra systématiquement évoquer ce diagnostic devant un syndrome anémique associé à des signes d'hémolyse clinique (**Tableau I**). **Le plus souvent, la présentation au diagnostic est aiguë et brutale avec un syndrome anémique plus ou moins marqué (fatigue, malaise, pâleur franche, essoufflement, palpitations, voire troubles de la conscience), des urines foncées, un ictère d'intensité variable**, et, de façon inconstante des douleurs abdominales ou lombaires, de la fièvre, et une splénomégalie. En cas d'hémoglobinurie, les urines prennent une teinte foncée, évoquant une coloration « rouge porto » ou « coca-cola ». La bandelette urinaire détecte alors la présence de « sang », correspondant en réalité à la présence de globine (positivité en cas d'hématurie, hémoglobinurie, et de myoglobinurie). Cela peut faussement orienter vers une hématurie ; la réalisation d'un ECBU permettra de l'infirmer. Plus rarement, la présentation est subaiguë avec syndrome anémique compensé (asthénie, pâleur), subictère conjonctival et/ou ictère cutané. En présence d'agglutinines froides, des troubles microcirculatoires peuvent être présents : acrocyanose au froid, livedo, exceptionnellement nécroses cutanées distales.

Sur le plan biologique, le diagnostic d'AHAI repose sur un **triolet associant anémie, signes biologiques d'hémolyse, et la positivité de l'examen direct à l'EDA**.

L'hémogramme met en évidence une **anémie normochrome, le plus souvent d'emblée régénérative (réticulocytes > 120 G/L)**, discrètement macrocytaire du fait de l'hyper-réticulocytose. Il peut s'y associer la présence d'érythroblastes circulants en cas de régénération médullaire importante, ainsi qu'une polynucléose à neutrophiles. **Un taux de réticulocytes normal voire bas dans les premiers jours est présent dans 1/3 des cas et ne doit pas faire écarter le diagnostic d'AHAI** (taux de réticulocytes <120 G/L le temps que la compensation médullaire se mette en place, et/ou carence martiale ou primo-infection parvovirus B19).

Le frottis sanguin qui fournit des informations qualitatives non visibles sur l'automate est un examen fondamental à réaliser en urgence devant toute hémolyse quelle qu'en soit la cause présumée et fournit des éléments importants pour le diagnostic positif et différentiel. Au cours des AHAI, il est habituel d'observer une anisocytose et une poïkilocytose sans macrocytose des GR matures, et de façon assez fréquente, des sphérocytes témoignant d'une « re-sphérisation » des GR après arrachage des complexes antigènes-Ac lors du passage splénique, et parfois d'une polychromatophilie en cas de réticulocytose. En présence d'agglutinines froides à titre élevé dans le cadre d'une AHAI à Ac froids, une agglutination dans le tube peut survenir rendant parfois impossible la détermination du nombre de GR et de l'hématocrite (mais n'empêchant normalement pas l'évaluation du taux d'hémoglobine), et le cytologiste identifiera un aspect d'agglutination des GR sur le frottis sanguin.

Il permet également de réorienter le diagnostic vers une autre cause d'hémolyse :

- La mise en évidence de schizocytes $\geq 1\%$, surtout si elle est associée à une thrombopénie, fera évoquer le diagnostic de microangiopathie thrombotique (syndrome hémolytique et urémique ou purpura thrombotique thrombocytopénique), qui nécessite une prise en charge urgente selon des modalités thérapeutiques différentes de celles de l'AHAI.
- Accès palustre (observation directe des hématies parasitées).
- Autres causes d'anémie hémolytique constitutionnelle, telles que le déficit en G6PD (GR « mordus », GR fantômes ou hemi-ghost), les membranopathies ou hémoglobinopathies

(sphérocytes, elliptocytes, stomatocytes, drépanocytes, cellules cibles, microcytose combinée à d'autres anomalies cytologiques associées aux hémoglobinopathies comme les thalassémies). Ces données permettront, en particulier en cas d'EDA négatif, et au vu du contexte, d'orienter les explorations vers ces autres causes d'hémolyse.

Le bilan biochimique permet de confirmer le mécanisme hémolytique de l'anémie : bilirubine non conjuguée augmentée (marqueur biochimique d'hémolyse le plus spécifique des trois, sauf en cas de maladie de Gilbert), taux d'haptoglobine bas ou effondré, taux de LDH augmenté. La baisse de l'haptoglobine (en l'absence de syndrome inflammatoire concomitant) reste le marqueur d'hémolyse le plus sensible mais aucun de ces trois paramètres ne présente une spécificité absolue pour l'hémolyse (Barcellini & Fattizzo, 2015). La bandelette urinaire visera à identifier une hémoglobinurie.

La nature immunologique de l'hémolyse est confirmée par la positivité de l'EDA : cette positivité authentifie la présence d'Ac et/ou de dépôts de fractions du complément à la surface des globules rouges, et constitue un élément fort en faveur du diagnostic (sensibilité $\geq 95\%$).

Dans les AHAI à Ac chauds (activité hémolytique maximale de l'Ac à 37 °C), l'hémolyse est essentiellement extra-vasculaire (=intra-tissulaire, via le système réticulo-endothélial), alors que dans les AHAI à Ac froids (activité hémolytique maximale de l'Ac sous 20 °C) ou à hémolysine biphasique, l'hémolyse est plutôt intravasculaire (**Tableau I**).

Dès lors qu'une anémie hémolytique acquise est suspectée, une hospitalisation est recommandée afin de permettre une évaluation spécialisée rapide et une surveillance adaptée (risque d'aggravation rapide). Elle s'impose en urgence en cas d'anémie avec une hémoglobine < 7–8 g/dL et/ou en cas de mauvaise tolérance clinique.

Tableau I : Caractéristiques cliniques et biologiques de l'hémolyse

	Hémolyse extra-vasculaire*	Hémolyse intra-vasculaire**
Cliniques		
Ictère	+	Retardé
Splénomégalie	+	-
Douleurs lombaires	-	+
Fièvre $\pm$ frissons	-	+
Urines « porto » ou « coca-cola »	-	++
Biologiques		
Réticulocytes élevés	+++ Cependant, dans les premiers jours suivant le diagnostic, le taux de réticulocytes est normal dans un tiers des cas (le temps que la compensation médullaire s'initie)	+++
Bilirubine libre	Elévation précoce	Elévation retardée
LDH élevées	+ à ++	++ à +++
Haptoglobine	Basse ou effondrée	Effondrée
Hémoglobinurie (Bandelette urinaire)	Absente	+ à ++ (avec ECBU sans hématurie)

* plutôt dans les AHAI à Ac chauds ; ** plutôt dans les AHAI à Ac froids pédiatriques et à hémolysine biphasique

3. Bilan complémentaire au diagnostic

Le bilan au diagnostic d'une AHAI est réalisé selon la temporalité suivante, en tenant compte de l'état clinique du patient et de la sévérité de l'anémie :

- En priorité : bilan diagnostique et pré transfusionnel : Hémogramme avec réticulocytes, frottis sanguin ; biochimie (bilirubine libre et conjuguée, urée, créatininémie, ionogramme, LDH, haptoglobine) ; EDA (Coombs direct) ; bilan pré-transfusionnel (groupage sanguin avec phénotypage étendu, recherche d'agglutinines irrégulières [RAI]) ; bandelette urinaire. Dans certaines situations la transfusion est une urgence absolue malgré les difficultés éventuelles à définir précisément le groupe sanguin et la spécificité de l'auto-Ac.

En cas de doute diagnostique sur les résultats du premier bilan (en particulier si EDA négatif), un bilan de diagnostics différentiels (à réaliser immédiatement avant de brancher la poche de transfusion en cas d'anémie sévère ou mal tolérée, avec un prélèvement sanguin de quantité raisonnable dans ce contexte) doit être considéré : dosage G6PD (à associer au dosage de pyruvate kinase ou hexokinase), test EMA, électrophorèse de l'hémoglobine. Ce bilan ne doit pas retarder une transfusion si celle-ci est cliniquement urgente.

- Une fois le patient stabilisé (bon état hémodynamique, correction d'une anémie sévère mal tolérée par transfusion) : Bilan étiologique (Tableau II), à réaliser si possible de manière précoce dans la prise en charge, car certains examens immunologiques peuvent être rapidement faussés par les traitements de l'AHAI, notamment les corticoïdes. Ce bilan vise à identifier une cause secondaire d'AHAI, en particulier une maladie auto-immune associée et un DIH. Il est systématiquement indiqué en cas d'AHAI à Ac chauds, et pour toute AHAI avec manifestations immunopathologiques (auto-immunes ou auto-inflammatoires – cf. notes du Tableau II, Pincez *et al*, 2022b), ou en cas d'évolution atypique de l'AHAI (évolution prolongée ou récidivante), ou en cas de contexte évocateur de DIH. En effet, une cytopénie auto-immune à l'âge pédiatrique peut révéler un DIH, y compris plus tardivement dans la vie, impliquant des stratégies thérapeutiques différentes et spécifiques.

Tableau II : Bilan diagnostique et à visée étiologique au diagnostic d'AHAI de l'enfant/adolescent

➤ Toutes AHAI (systématiquement)	
<u>Bilan diagnostique</u> : Hémogramme + compte des réticulocytes, frottis sanguin ; biochimie (bilirubine libre et conjuguée, urée, créatininémie, ionogramme, LDH et haptoglobine) ; EDA (=Coombs direct) ; bilan pré-transfusionnel (groupage sanguin avec phénotypage étendu, RAI) ; bandelette urinaire. <u>Faire préciser à l'interrogatoire / examen clinique</u> : Consanguinité / origine familiale commune (arbre généalogique) Antécédents familiaux et personnels de maladie auto-immune / déficit immunitaire Antécédents infectieux atypiques : infections sévères et/ou récurrentes Recherches de manifestations immunopathologiques cliniques Prises médicamenteuses, tension artérielle Infection récente/ en cours, virale ou bactérienne	
➤ AHAI à Ac chauds (EDA IgG, ou IgG + complément)	
➤ Toutes AHAI avec manifestation immunopathologique clinique et critère évocateur d'un déficit immunitaire*	
Maladie recherchée	Examens recommandés
Déficit immunitaire	Dosage IgG, A, M et sérologies post vaccinales ; phénotypage lymphocytaire T, B, NK, et % Tαβ doubles négatifs, dosage vitamine B12 ± discuter la réalisation des sous-populations T naïves et mémoires, et phénotypage B étendu, et panel génétique ciblant les gènes impliqués dans les déficits immunitaires ± Radiographie du thorax si symptômes respiratoires

Infection	Sérologies VHB, VHC, VIH ± bilan infectieux orienté selon la clinique (trigger viral), en particulier PCR parvovirus B19 si réticulocytopénie
Lupus systémique, autre maladie auto-immune associée	Protéinurie/créatinine urinaire sur une miction Ac antinucléaires (AAN) Bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma-GT, bilirubinémie TSH et Ac anti-thyroperoxydase Si éléments cliniques évocateurs de lupus, ou AAN positifs ($\geq 1/160^{**}$) ou protéinurie, compléter le bilan auto-immun : Ac anti-antigènes nucléaires solubles (ENA), Ac anti-ADN natif, Ac antiphospholipides (ACC, anti-B2GP1, anticardiolipines), dosage C3, C4. ± autres auto-Ac ou imageries, en fonction des anomalies cliniques/biologiques constatées (EFR, DLCO, échographie cardiaque, etc.)
➤ AHAI à Ac froids et hémolysine biphasique (EDA complément seul)	
Infection aiguë	Orientés selon la clinique et/ou le contexte épidémique : par exemple sérologie IgM et IgG ou PCR sanguines pour CMV, EBV, Parvovirus B19 (y penser si réticulocytopénie), HHV6 ; PCR <i>Mycoplasma pneumoniae</i> dans les sécrétions nasopharyngées et/ou virologie respiratoire sur point d'appel

* Manifestations immunopathologiques cliniques (i) Splénomégalie clinique dans les antécédents ou persistante après rémission de l'hémolyse, ou disproportionnée en taille et/ou adénomégalie(s) persistante(s) ; (ii) Manifestations extra-hématologiques évocatrices de maladie auto-immune ou auto-inflammatoire (rénales, cutanées, articulaires ...). En particulier, dans le lupus, protéinurie, photosensibilité, érythème malaire, arthralgies, douleurs abdominales ou thoraciques, dyspnée, troubles neuropsychiatriques dont troubles cognitifs/mnésiques et ralentissement psychomoteur, céphalées inhabituelles, etc.

Contexte de déficit immunitaire héréditaire (i) Antécédents familiaux de DIH, de décès infectieux en bas âge ou de consanguinité; (ii) Antécédent d'infections répétées : plus de 6-8 otites par an chez les moins de 4 ans, ou plus de 2-4 otites par an chez les plus de 4 ans, ou persistance des otites après l'âge de 5 ans ; ou plus de 2 sinusites ou une pneumonie par an, ou antibiothérapie répétée plus de 5 fois par an; (iii) Antécédent d'infection sévère ou atypique : un seul épisode d'infection bactérienne invasive, ou plus d'un mois de traitement antibiotique/an ou un traitement antibiotique intraveineux, ou mycose cutanéomuqueuse persistante et/ou récurrente, ou infections virales répétées ou chroniques; (iv) Diarrhée chronique avec perte de poids, ou ralentissement ou cassure de la croissance staturo-pondérale; (v) Allergies sévères, ou eczéma sévère; (vi) Antécédent de pathologies oncologiques inhabituelles pour l'âge.

D'après (Pincez et al, 2022b), et les PNDs lupus systémique 2024, PNDs déficit immunitaire 2023.

** Si les AAN sont $\geq 1/160$ avec un DFS70 isolé, cela n'est pas considéré comme un marqueur pathologique.

4. Principes de prise en charge

L'hospitalisation initiale est systématiquement indiquée en cas de suspicion d'AHAI chez l'enfant et l'adolescent pour confirmer le diagnostic, réaliser le bilan complémentaire initial, initier un traitement, et effectuer une surveillance initiale car une aggravation brutale pouvant mettre en jeu le pronostic vital est possible. L'enfant sera orienté vers une unité de soins continus en cas de signes de gravité clinique (troubles de la conscience, troubles hémodynamiques, oligoanurie), et cela doit être discuté systématiquement en cas d'anémie profonde < 5 g/dL.

4.1 Mesures symptomatiques

- Transfusion sanguine : L'indication de transfuser est posée par le clinicien en charge du patient, en tenant compte de la tolérance clinique de l'anémie, du taux d'hémoglobine, tout en prenant en compte la cinétique de déglobulisation et les comorbidités éventuelles du patient. En cas de symptômes d'hypoxie significative en particulier de troubles de la conscience, d'instabilité hémodynamique, ou de signes d'ischémie myocardique, la transfusion doit être réalisée en urgence et ce, quels que soient les résultats des tests de compatibilité.

- Il n'y a pas de seuil d'hémoglobine établi pour indiquer une transfusion mais un taux d'hémoglobine < 6-7 g/dL avec une cinétique de déglobulisation rapide doit alerter et faire anticiper une décision de transfusion. Le CEREVANCE recommande par ailleurs une transfusion systématique si l'Hb est < 5 g/dL. Il ne faut pas hésiter à faire plusieurs évaluations par jour du taux d'Hb, éventuellement par HemoCue, car il peut varier rapidement (hémolyse, hémodilution).
- Prévention des complications aiguës de l'hémolyse : pose d'un abord veineux de bonne qualité, oxygénation éventuelle et maintien d'une bonne hydratation, adaptée à l'état cardiovasculaire du patient, afin de prévenir les conséquences rénales de l'hémolyse.
- Supplémentation systématique en acide folique ou folinique à bonne dose (≥ 5 mg/j), poursuivie jusqu'à disparition de l'hémolyse.
- En cas d'AHAI à Ac froids et AHAH à Ac biphasiques : Mesures de protection vis-à-vis du froid (port de gants, chaussettes épaisses, culots réchauffés si transfusion, etc.)
- Traitement probabiliste précoce de toute infection bactérienne (ou virale si celle-ci est accessible à un traitement) suspectée pouvant aggraver ou pérenniser l'hémolyse.

4.2 AHAH à Ac « chauds »

Les corticoïdes constituent le traitement de 1^{re} ligne des AHAH à Ac chauds. La posologie initiale est de 2 mg/kg/jour (maximum 100 mg/jour) de prednisone ou équivalent chez l'enfant, à maintenir pendant au moins 14 jours. La voie intraveineuse (méthylprednisolone), au moins pour la phase initiale de traitement, est recommandée. Lorsqu'une réponse à la corticothérapie est obtenue, une décroissance est initiée au bout de 2 à 4 semaines. La corticothérapie doit ensuite être poursuivie pour une durée totale d'environ 6 mois avec une décroissance qui doit être progressive, plus rapide jusqu'à 0,5 mg/kg/j, puis plus lente ensuite.

Si la corticothérapie s'avère totalement inefficace avec nécessité d'un support transfusionnel après 2 semaines de corticothérapie bien conduite, ou de persistance d'une anémie < 10 g/dL (< 9 g/dL chez le nourrisson de moins de 6 mois) à J30 de corticothérapie, une 2^e ligne de traitement est indiquée.

Le recours à un traitement de 2^e ligne est également indiqué à visée « d'épargne cortisonique », en cas de corticodépendance (définie dans le **Tableau 6** de la synthèse à l'intention des médecins spécialistes de ce PNDS) ou en cas de rechute de l'AHAI après l'arrêt de la corticothérapie (surtout si elle est précoce dans les 6 mois après l'arrêt du traitement par corticoïdes). En cas de mise en évidence d'une pathologie immunologique associée ou suspectée (DIH), le traitement par corticoïde pourra être adapté ou associé à un autre traitement selon le contexte.

Au total, environ un tiers des patients nécessiteront un traitement de deuxième ligne et le choix recommandé est le rituximab. Toutefois, un autre traitement doit être envisagé dans certaines situations comme par exemple l'*autoimmune lymphoproliférative syndrome* (ALPS), où le rituximab est à éviter. D'une façon générale, en cas de DIH caractérisé, le traitement de 2^e ligne à choisir est à discuter avec l'immunologiste spécialiste des DIH. D'autres lignes thérapeutiques sont ensuite envisageables dont les immunosuppresseurs, et des traitements ciblant les plasmocytes, la splénectomie étant réservée aux situations réfractaires aux lignes thérapeutiques antérieures. Le contexte propre à chaque patient pourra faire prioriser certains par rapport à d'autres, et il est fortement recommandé de valider l'indication de ces traitements de 3^e ligne et au-delà en RCP nationale des cytopénies auto-immunes de l'enfant. Également, bien que l'enregistrement de tous les patients atteints d'AHAI soit recommandé dans la cohorte nationale OBS'CEREVANCE, celui des patients recevant un traitement de 3^e ligne ou au-delà est d'autant plus important, afin de permettre une évaluation rigoureuse du profil bénéfice/risque de ces thérapeutiques.

Lorsque la corticothérapie est associée au rituximab ou à un traitement immunosuppresseur, une prophylaxie de la pneumocystose est systématiquement envisagée. Également, une prophylaxie des infections pneumococciques par exemple par pénicilline V sera à considérer, en particulier chez le jeune enfant surtout s'il n'a pas réalisé les trois injections du vaccin pneumococcique conjugué, ou en cas de suspicion de DIH sous-jacent. Enfin, le programme vaccinal obligatoire et recommandé doit autant que possible être maintenu, à l'exception des vaccins vivants atténués qui sont contre-indiqués en cas de traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, ou selon la présence d'un DIH associé. En pratique, ces vaccinations sont réalisées après contrôle de la phase aiguë de l'hémolyse.

4.3 AHAI à Ac « froids » et à hémolysine biphasique

Les AHAI à Ac froids et à hémolysine biphasique ont un EDA positif de type complément (C3d+) isolé et sont des situations en règle transitoires avec un pronostic favorable après la phase aiguë, marquée par une hémolyse nécessitant souvent une transfusion. Bien que la corticothérapie soit souvent initiée en urgence de façon empirique, son efficacité n'est pas prouvée et son arrêt rapide est recommandé une fois le diagnostic posé (pas plus de 7 jours à dose maximale, et pas plus de 3 semaines de traitement si un schéma de décroissance progressive est préféré à un arrêt plus rapide). De rares présentations d'AHAI de type complément isolé sont associées à des DIH (ALPS par exemple), et donc toute situation ayant une évolution prolongée ou récidivante ou associée à des manifestations immunopathologiques cliniques doit faire l'objet d'un bilan étiologique spécifié dans le tableau II. Dans ces contextes, le recours à des traitements de deuxième ligne pourra être discuté.

Comme un facteur infectieux est souvent déclenchant, il sera recherché en fonction de la clinique et du contexte épidémique, puis traité lorsqu'un traitement spécifique est disponible (*Mycoplasma pneumoniae* en particulier).

5. Suivi

Après obtention d'une rémission, la surveillance alternée entre le médecin spécialiste et le médecin traitant est mise en place. La prise d'acide folique est poursuivie jusqu'à disparition de l'hémolyse.

Dans le contexte des AHAI post-infectieuses avec EDA de type complément isolé d'évolution rapidement favorable et sans manifestations immunopathologiques associées, le suivi spécialisé après rémission complète ne sera pas systématiquement prolongé.

En revanche, dans les AHAI à Ac chauds, passée la prise en charge initiale hospitalière, le suivi sera très rapproché au début avec des évaluations une à deux fois par semaine initialement, puis progressivement espacées. En phase d'activité de l'AHAI, l'enfant/adolescent sera évalué 3 à 4 fois par an au minimum par le médecin spécialiste référent et en étroite collaboration avec le médecin/pédiatre traitant, puis 1 à 2 fois par an en phase de rémission. Durant le suivi, chaque poussée d'hémolyse ou épisode infectieux justifie à chaque fois une consultation urgente. En cas de complication ou d'apparition d'un autre fait clinique, un nouveau bilan étiologique est nécessaire pour identifier une maladie immunitaire (auto-immunité systémique ou spécifique d'organe, DIH).

Dans le cadre de la corticothérapie souvent prescrite au long cours, en plus de la prévention adaptée du risque infectieux, il est essentiel de rappeler certaines précautions : ne jamais interrompre brutalement le traitement, surveiller la courbe staturo-pondérale, les effets métaboliques de la corticothérapie (hypertension, diabète), assurer des apports calciques adaptés et une supplémentation en vitamine D selon les recommandations. Enfin, le médecin traitant doit avoir en tête le risque d'insuffisance surrénalienne après l'arrêt de la corticothérapie, avec une connaissance des symptômes évocateurs (anorexie, nausées,

vomissements, malaise, asthénie, douleurs abdominales, myalgies/arthralgies), nécessitant l'instauration d'un traitement substitutif par hydrocortisone si symptômes évocateurs, ou d'une situation de stress (infection, chirurgie, traumatisme) et la prise d'un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue.

La surveillance d'une AHAI doit être poursuivie sur le long terme (= pendant plusieurs années) en cas d'AHAI à Ac chauds et pour les rares formes d'AHAI à Ac froids avec manifestations immunopathologiques ou récidivantes. En effet, une autre maladie auto-immune ou des manifestations d'un DIH, parfois diagnostiqué plusieurs années après le diagnostic d'AHAI, peuvent survenir aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

La transition vers le suivi adulte doit être anticipée dès l'adolescence: support d'information discuté avec le patient, visant à vérifier ses connaissances de la maladie et du traitement sur plusieurs visites ; transmissions selon les habitudes des équipes ; période de transition avec consultations conjointes ou alternées.